

Stanowisko grupy ekspertów dotyczące zastosowania stentów oraz balonów uwalniających leki antyproliferacyjne u pacjentów z chorobą wieńcową przyjęte przez Asocjację Interwencji Sercowo-Naczyniowych i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Current status of drug-eluting stents and drug-eluting balloons in patients with stable coronary artery disease: an expert consensus document of the Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions and the Polish Cardiac Society

Adam Witkowski¹, Maksymilian P. Opolski¹, Dariusz Dudek², Maciej Lesiak³, Jacek Legutko², Wojciech Wojakowski⁴, Andrzej Ochała⁴, Paweł Maciejewski⁵, Tomasz Deptuch¹, Aleksander Araszkiwicz³, Dariusz Ciećwierz⁶

Recenzenci z ramienia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Robert Gil⁷, Stefan Grajek³, Lech Poloński⁸

¹Instytut Kardiologii, Warszawa

²Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

³Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁴Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Szpital Grochowski, Warszawa

⁶Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

⁸Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Post Kardiol Interw 2011; 7, 1 (23): 20-55

DOI: 10.5114/pwki.2011.21188

Streszczenie

Pomimo istotnego zmniejszenia częstości restenozy i ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych przez stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (ang. *drug eluting stents* – DES), istnieją sprzeczne dane na temat podwyższonego ryzyka występowania późnej zakrzepicy w DES w porównaniu ze stentami metalowymi (ang. *bare metal stent* – BMS). Z pewnością wynika to z różnej skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych rodzajów DES, których liczba systematycznie się zwiększa. Ponadto w ostatnim okresie obserwujemy stopniowe zwiększenie dostępności DES, które nie osiągnęły pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach z randomizacją. Z tego powodu w przypadku DES nie można mówić o efekcie klasy. Niniejszy dokument stanowi analizę 110 badań klinicznych z randomizacją poświęconych DES, obejmujących 72 305 chorych. Celem niniejszego stanowiska jest usystematyzowanie wiedzy o DES oraz ocena wskazań do ich implantacji w różnych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: stenty uwalniające leki antyproliferacyjne, balony uwalniające leki antyproliferacyjne, badania kliniczne z randomizacją

Abstract

Despite a dramatic reduction in restenosis and target vessel revascularization rates by drug-eluting stents (DES), conflicting concerns have been raised over the risk of late DES thrombosis when compared to bare-metal stents. Certainly, the heterogeneity of DES results from the introduction of a great variety of new DES types with diverse efficacy and safety parameters. Furthermore, there is a steady increase in DES availability without parallel and robust data from randomized clinical trials. Thus, the postulated class effect of DES should be regarded as non-obligatory. This article is based on 110 randomized DES trials performed on 72 305 patients. Current status of DES and guidelines for DES implantation in various clinical scenarios are discussed.

Key words: drug-eluting stents, drug-eluting balloons, randomized clinical trials

Adres do korespondencji/Corresponding author:

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 42 72, faks: +48 22 613 38 19, e-mail: witkowski@hbz.pl

1. Wprowadzenie

Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (ang. *drug eluting stents* – DES) istotnie zmniejszyły częstość restenozy i ponownych zabiegów rewaskularyzacyjnych, przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową [1–5]. Mimo to istnieją sprzeczne dane na temat bezpieczeństwa DES, związane z możliwością częstszego występowania późnej zakrzepicy w stencie w porównaniu ze stentami metalowymi (ang. *bare metal stents* – BMS) [6–8]. Z pewnością wynika to z różnej skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych rodzajów DES, których liczba systematycznie się zwiększa [9]. W związku z tym samo spełnienie dyrektyw zgodności CE (*Conformité Européenne*), przy braku badań klinicznych z randomizacją, nie gwarantuje porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa dla nowych rodzajów DES [10]. Wychodząc naprzeciw dużej różnorodności dostępnych na rynku polskim DES oraz wyrażanej przez lekarzy i pacjentów niepewności co do ich wyboru, Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne postanowiły przedstawić swoje stanowisko w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DES. Niniejszy dokument stanowi analizę 110 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych w grupie 72 305 chorych. Celem dokumentu jest podsumowanie i uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy o DES zarówno wśród kardiologów interwencyjnych, jak i lekarzy pierwszego kontaktu. Ponadto dokonano przeglądu dostępnych w Polsce balonów uwalniających leki antyproliferacyjne (ang. *drug eluting balloons* – DEB).

2. Metodyka

2.1. Wybór badań klinicznych

Niniejszą analizę oparto przede wszystkim na wynikach największych badań klinicznych z randomizacją i badań kontrolowanych, poświęconych DES. Literatura została wyszukana za pośrednictwem Medline. Ponadto uwzględniono referaty zaprezentowane podczas dużych kongresów kardiologicznych (do AHA w listopadzie 2010 r. łącznie).

2.2. Ocena dowodów

Amerykańskie i europejskie (w tym polskie) towarzystwa kardiologiczne zalecają stosowanie poziomu wiarygodności dowodów A, B i C przy opracowywaniu wytycznych postępowania [11, 12]. System ten opiera się na przyznaniu poziomu wiarygodności dowodów A dla co najmniej dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją i poziomu wiarygodności B już dla pojedynczego badania z randomizacją lub kilku dużych badań bez randomizacji. W przypadku DES, z powodu dużej liczby badań klinicznych z randomizacją dla większości stentów, rekomendowany system oceny dowodów nie znajduje zastosowania [10]. Z tego powodu przedstawiona analiza skuteczności DES opiera się głównie na ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych. Wykorzystanie badań klinicznych z randomi-

zacją umożliwiła uzyskanie odpowiedniej mocy statystycznej i tym samym wymaganej liczby pacjentów dla wybranego punktu końcowego. Szczególne znaczenie przypisano badaniom z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym, ponieważ tylko one mają wystarczającą moc statystyczną dla oceny skuteczności DES w warunkach klinicznych i stanowią racjonalną przesłankę dla medycyny opartej na faktach. W przypadku pierwszorzędowego zastępczego punktu końcowego (np. wyniki pomiarów angiograficznych lub ultrasonografii wewnątrz-wieńcowej) wnioski dotyczące przebiegu klinicznego są niedostateczne (nawet przy spełnieniu istotności statystycznej $p < 0,05$). W związku z tym proponujemy następujące poziomy wiarygodności dowodów dla DES:

Wysoki poziom wiarygodności dowodów dla DES: co najmniej jedno badanie kliniczne z randomizacją z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym, który został osiągnięty.

Umiarkowany poziom wiarygodności dowodów dla DES: co najmniej jedno badanie kliniczne z randomizacją z pierwszorzędowym zastępczym punktem końcowym, który został osiągnięty.

Ponadto niezbędnym warunkiem rekomendacji AISN dla DES (lub DEB) jest uzyskanie dyrektywy zgodności CE oraz dostępność w Polsce. Niezależnie jednak od posiadania CE, DES (lub DEB), które nie osiągnęły swojego pierwszorzędowego punktu końcowego (klinicznego lub zastępczego), nie są zalecane. Również wyniki samych rejestrów bez przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją nie wystarczają do uzyskania rekomendacji AISN.

2.3. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa

Za najważniejszy kliniczny parametr skuteczności DES uznano ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia (ang. *target vessel revascularization* – TVR). W przeciwieństwie do pomiarów angiograficznych, TVR jest jedynym parametrem odzwierciedlającym rzeczywiste wskazania kliniczne do ponownej rewaskularyzacji całego obszaru naczynia – przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention* – PCI) lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass grafting* – CABG). Z kolei za najważniejszy zastępczy parametr skuteczności DES uznano określony angiograficznie stopień późnej utraty światła (ang. *late lumen loss* – LLL) w stencie, który odpowiada hiperplazji błony wewnętrznej i jest pośrednio związany z częstością nawrotu zwężenia (restenozy). Do jego niewątpliwych zalet należy duża odtwarzalność wyników i niezależność pomiaru od średnicy naczynia. Z drugiej jednak strony, znaczenie kliniczne parametrów angiograficznych (uzyskiwanych najczęściej po upływie 6–9 miesięcy od pierwotnego zabiegu) i ich wpływ na rokowanie odległe pacjentów są kwestionowane [13, 14]. Ponadto postulowany w wielu badaniach klinicznych związek między TVR a utratą światła w stencie

może być mylący i wynika z wykonywania ponownej rewaskularyzacji jedynie na podstawie obrazu kontrolnej koronarografii przy braku objawów klinicznych i/lub udokumentowanego niedokrwienia w badaniu czynnościowym [10, 15, 16]. Dlatego idealnie zaprojektowane badanie kliniczne z randomizacją nie powinno zakładać wykonywania kontrolnej koronarografii przed osiągnięciem pierwszorzędnego klinicznego punktu końcowego (tak jak np. w badaniach COSTAR-II [17, 18] lub RESOLUTE-AC [19]).

Do najważniejszych parametrów bezpieczeństwa DES należą: śmiertelność całkowita (w tym zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych), zawał serca (STEMI, NSTEMI), niestabilna choroba wieńcowa oraz zakrzepica w stencie. Należy pamiętać, że konieczność ponownej rewaskularyzacji naczyń po implantacji stentu (ponowne PCI lub CABG) może wynikać zarówno z parametrów skuteczności (restenoza), jak i bezpieczeństwa (zakrzepica w stencie, zawał serca) DES. Również definiowane w badaniach klinicznych niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events* – MACE) stanowią wypadkową parametrów skuteczności i bezpieczeństwa DES.

3. Wyniki

Łącznie zanalizowano 110 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych w grupie 72 305 chorych (tab. 1.). Większość stanowiły badania poświęcone skuteczności DES – w 6 badaniach porównywano różne strategie implantacji DES w przypadku obecności zwężeń na rozwidleniach tętnic wieńcowych. Z uwagi na brak badań klinicznych z randomizacją z pierwszorzędnym punktem

Tabela 1. Badania kliniczne z randomizacją zanalizowane w oficjalnym stanowisku AISN – 107 badań przeprowadzonych wśród 72 066 pacjentów z DES oraz 3 badania wśród 239 pacjentów z DEB

Table 1. Randomized clinical trials analyzed in the official statement of the Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions – 107 trials of DES among 72 066 patients and 3 trials of DEB among 239 patients

łączna liczba pacjentów	72 305
łączna liczba badań klinicznych z randomizacją	110
badania w stabilnej chorobie wieńcowej (zwężenia <i>de novo</i>)	66 (27 BMS vs DES; 39 DES vs DES)
badania w restenozie	10 (7 DES, 3 DEB)
badania w STEMI	14
badania w rozwidleniach (bifurkacjach)	6
badania w zwężeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej	4
badania w tętnicach przewlekle niedrożnych	4
badania w pomostach naczyniowych	2
badania w chorobie wielonaczyniowej	2
badania w cukrzycy	10

kończącym bezpieczeństwa autorzy powołują się na dostępną metaanalizę i rejestry oceniające parametry bezpieczeństwa DES.

3.1. Skuteczność

3.1.1. Przeważnie stabilna choroba wieńcowa – zwężenia *de novo* w tętnicach natywnych

Porównanie DES ze stentami metalowymi

W tabeli 2. uwzględniono 27 badań klinicznych z randomizacją (13 940 chorych) porównujących DES z BMS pod względem parametrów skuteczności. Najczęściej w badaniach porównywano stenty oparte na tej samej platformie konstrukcyjnej. Poniżej przedstawiamy zestawienie poszczególnych badań klinicznych: BASKET [20], BASKET-PROVE [21], C-SIRIUS [22], Cypher/BeStent [23], CHREDIT [24], DELIVER-I [25], DESSERT [26], DIABETES [27], ENDEAVOR-II [28], E-SIRIUS [29], JUPITER-II [30], PAINT [31], PRISON II [32], RAVEL [33], RIGA-LM [34], SCANDSTENT [35], SCORE [36], SCORPIUS [37], SES-SMART [38], SIRIUS [39], SPIRIT-I [40], STEALTH-I [41], TAXUS-I [42], TAXUS-II [43], TAXUS-IV [44], TAXUS-V [45], TAXUS-VI [46].

Metaanaliza większości badań klinicznych z randomizacją poświęconych ocenie skuteczności DES vs BMS wykazała podobną częstość wszystkich zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i niezakończonych zgonem zawałów serca, przy istotnym zmniejszeniu częstości ponownej TVR w grupie DES. Z kolei po włączeniu do metaanalizy badań obserwacyjnych i rejestrów obserwowano istotną redukcję zgonów i zawałów serca na korzyść DES [47].

Stanowisko nr 1 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących DES vs BMS u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów BioMatrix Flex, Cypher, Endeavor, Taxus Express i Xience V/Promus. Ponadto zastosowanie DES w tej grupie chorych było związane z istotnym zmniejszeniem TVR przy takiej samej częstości zgonów sercowo-naczyniowych i niezakończonego zgonem zawału serca w porównaniu z BMS. Podsumowując, AISN u osób ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych zaleca stosowanie DES o wysokim i umiarkowanym poziomie wiarygodności dowodów, z wyłączeniem względnych przeciwwskazań do zastosowania DES (patrz tab. 17.).

Porównanie różnych rodzajów DES

W tabeli 3. przedstawiono 39 badań klinicznych z randomizacją (42 154 chorych) porównujących różne rodzaje DES między sobą. Poniżej zaprezentowano zestawienie badań klinicznych porównujących różne rodzaje DES:

- Cypher vs Taxus: ISAR-DIABETES [48], ISAR-SMART-3 [49], LONG-DES-II [50], REALITY [51], SIRTAX [52], SORT OUT II [53], CHINA-2 [54], PISA-LAD [55], ABSOLUTE [56];
- Endeavor vs DES: ENDEAVOR-III [57], ENDEAVOR-IV [58], ISAR-TEST-2 [59], SORT OUT III [60], ZEST [61];

Tabela 2. Badania kliniczne z randomizacją, porównujące DES ze stentami metalowymi pod względem parametrów skuteczności u osób ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych. Większość badań została zaprojektowana jako analiza większej skuteczności (*superiority design*). Spośród zanalizowanych 27 badań klinicznych, 11 miało pierwszorzędkowy kliniczny punkt końcowy, który został osiągnięty w 7 przypadkach. W badaniu BASKET oceniano efektywność kosztów, a nie parametry skuteczności i bezpieczeństwa DES. Do badań DESSERT, DIABETES i SCORPIUS włączono jedynie chorych z cukrzycą. Za kryterium włączenia do badania CHREDIT uznano chorobę wielonaczyniową z wymaganym PCI wielu naczyń. Badanie PRISON-II jako jedyne porównywało chorych z przewlekłe niedrożnymi tętnicami wieńcowymi. W badaniu RIGA porównywano chorych ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Badania SCANDSTENT i TAXUS-VI zaprojektowano dla oceny skuteczności DES odpowiednio w zmianach złożonych i długich zwężeniach. W badaniu BASKET-PROVE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DES w tętnicach wieńcowych o dużej średnicy (≥ 3 mm), podczas gdy w badaniu SES-SMART w tętnicach o małej średnicy

Table 2. Randomized clinical trials comparing the efficacy of DES vs. BMS in patients with stable coronary artery disease and *de novo* native coronary lesions. The majority of analyzed trials were designed to test the superiority of DES to BMS. Of the 27 clinical trials, 11 had the primary clinical endpoint that was achieved in 7 trials. In the BASKET trial the analysis of cost-effectiveness was performed. The DESSERT, DIABETES and SCORPIUS trials recruited only diabetic patients. The inclusion criteria for the CHREDIT trial was multivessel coronary artery disease referred for PCI. The PRISON-II and RIGA trials evaluated patients with chronic total occlusions and left main disease, respectively. The SCANDSTENT and TAXUS-VI trials were designed to assess the efficacy of DES in complex and long lesions, respectively. In the BASKET-PROVE and SES-SMART trials both the efficacy and safety of DES were studied in large (≥ 2.75 mm) coronary vessels, respectively

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentu	Substancja czynna/nośnik	Pierwszorzędkowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędkowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa kontrolna/grupa DES)	Średnica naczyń [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Długość zwężenia [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	TVR [%] (grupa kontrolna/grupa DES)	Wynik pierwszorzędkowego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa DES)	Osiągnięcie pierwszorzędkowego punktu końcowego
BASKET	efektywność kosztów	Vision vs Cypher/Taxus	sirolimus, paklitaksel/polimer	kliniczny (efektywność kosztów jako MACE)	6 miesięcy	281/264; 281	brak danych	32/36; 33	brak danych	7,8/4,6 (3,0; 6,0)	12,1/7,2*	tak
BASKET-PROVE	brak danych	Vision vs Cypher/XienceV (Promus)	sirolimus, ewerolimus/polimer	kliniczny (TVF)	2 lata	765/775; 774	brak danych (≥ 3 mm) ^b	31,1/30; 31,1 ^c	nie dotyczy	8,9/3,7; 3,1*	4,8/2,6; 3,2	tak
C-SIRIUS	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/Cypher	sirolimus/polimer	zastępczy (MLD w stencie)	8 miesięcy	50/50	2,62/2,65	12,6/14,5	1,02/0,12*	18,0/4,0 ^a	1,49/2,46*	tak
Cypher/BeStent	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/Cypher	sirolimus/polimer	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	250/250	2,7/2,7	12,2/13,0	0,94/0,14*	18,8/7,2*	25,5/8,3*	tak
CHREDIT	nieokreślony	Taxus vs Driver + Taxus	paklitaksel/polimer	kliniczny (efektywność kosztów jako MACE)	1 rok i 2 lata	134/133	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	RR – 1 rok: 0,32*; 2 lata: 0,37*	brak danych
DELIVER-I	bardziej skuteczny	Multilink Pentar/Achieve	paklitaksel/ bez polimeru	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	519/522	2,77/2,85	11,1/11,7	0,98/0,81*	11,3/8,1 ^a	14,5/11,9	nie
DESSERT	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/Cypher	sirolimus/polimer	zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	75/75	2,67/2,65	15,1/14,7	0,96/0,14*	30/7,4*	0,96/0,14*	tak

Tabela 2. cd.
Table 2. cont.

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentu	Substancja czynna/ nośnik	Pierwszy rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa kontrolna/grupa DES)	Średnica naczyń [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Długość zwężenia [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	TVR [%] (grupa kontrolna/grupa DES)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa DES)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
DIABETES	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (utrata światła w segm.)	9 miesięcy	80/80	2,35/2,33	15,3/14,6	0,61/0,10*	31,3/7,3 ^a	0,47/0,06*	tak
ENDEAVOR-II	bardziej skuteczny	Driver/ Endeavor	zotarolimus/ fosforylocholina	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	599/598	2,76/2,74	14,4/14,1	1,03/0,61*	12,5/5,6*	15,1/7,9*	tak
E-SIRIUS	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (MLD w stencie)	8 miesięcy	177/175	2,51/2,60	15,1/14,9	1,05/0,20*	20,9/4,0 ^a	1,33/2,22*	tak
JUPITER-II	bardziej skuteczny	Tecnic/ Carbostent/ Janus	takrolimus/ bez polimeru	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	191/189	2,72/2,78	brak danych	0,66/0,65	17,0/12,9	0,48/0,42	nie
PAINT	bardziej skuteczny	Matrix	2 DES: infimum- paklitakse/ polimer, supralimus- sirolimus/ polimer	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	99/113; 108	2,70/2,71; 2,72	12,4/12,7; 12,2	0,9/0,54*; 0,32*	12,7/4,5*; 4,6*	0,9/0,54*; 0,32*	tak
PRISON II	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	100/100	2,60/2,53	16,3/16,0	1,09/0,05*	22/8*	41/11*	tak
RAVEL	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	118/120	2,64/2,60	9,61/9,56	0,8/-0,01*	22,9/0 ^a	0,8/-0,01*	tak
RIGA-LM	bardziej skuteczny	Express/ Taxis	paklitakse/ polimer	zastępczy (redukcja objętości światła w IVUS w %)	6 miesięcy	50/53	3,13/3,38	11,5/11,6	0,60/0,22*	16,0/2,0 ^a	25,2/16,6*	brak danych
SCANDSTENT	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (MLD)	6 miesięcy	159/163	2,87/2,86	17,2/18,8	1,01/0,02*	29,3/2,5 ^a	1,65/2,48*	tak
SCORE	bardziej skuteczny	QueST, inne BMS	QuaDDS/ polimer	kliniczny (TVR)	6 miesięcy	140/126	3,00/2,91	12,0/11,7	1,08/0,34*	12,9/11,9	12,9/11,9	nie
SCORPIUS	nieokreślony	Bx-Velocity/ Cypher	sirolimus/ polimer	zastępczy (utrata światła w segm.)	8 miesięcy	102/98	brak danych	brak danych	0,74/0,18*	21,1/5,3 ^a	0,74/0,18*	tak

Tabela 2. cd.
Table 2. cont.

Badanie	Rodzaj testu	Platforma stentów	Substancja czynna/nośnik	Pierwotny punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa kontrolna/grupa DES)	Średnica naczyń [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Długość zwężenia [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	TVR [%] (grupa kontrolna/grupa DES)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa DES)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
SES-SMART	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/Cypher	sirolimus/polimer	zastępczy (restenoza w segm.)	8 miesięcy	128/129	2,17/2,22	10,7/13,0	0,9/0,16*	21,1/7*a	53,1/9,8*	tak
SIRIUS	bardziej skuteczny	Bx-Velocity/Cypher	sirolimus/polimer	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	525/533	2,81/2,78	14,4/14,4	1,0/0,17*	19,2/6,4*	21,0/8,6*	tak
SPIRIT-I	bardziej skuteczny	MLVision/XienceV (Promus)	ewerolimus/polimer	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	29/27	2,71/2,61	10,9/10,1	0,87/0,10*	21,5/3,8*	0,87/0,10*	tak
STEALTH-I	bardziej skuteczny	S-Stent/BioMatrix	biolimus A9/PLA polimer	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	40/80	2,97/2,95	13,8/15,4	0,74/0,26*	0/1,3	0,40/0,14*	tak
TAXUS-I	bardziej skuteczny	NIRx Conformer/Taxus	paklitaksel/polimer	kliniczny (MACE)	1 miesiąc	30/31	2,94/2,99	11,9/10,7	0,71/0,36* (6 mies.)	10/3 (12 mies.)	0/0	nie dotyczy (brak MACE)
TAXUS-II	bardziej skuteczny	NIRx Conformer/Taxus	paklitaksel/polimer	zastępczy (redukcja objętości światła w IVUS w %)	6 miesięcy	136/131 (SR); 134/135 (MR)	2,8/2,8 (SR); 2,7/2,7 (MR)	10,5/10,6 (SR); 10,7/10,2 (MR)	0,79/0,31* (SR); 0,77/0,30* (MR)	14,3/7,7 (SR); 17,7/6,2* (MR)	23,2/7,8* (SR); 20,5/7,8* (MR)	tak
TAXUS-IV	bardziej skuteczny	Express/Taxus	paklitaksel/polimer	kliniczny (TVR)	9 miesięcy	652/662	2,75/2,75	13,4/13,4	0,92/0,39*	12,0/4,7*	12,0/4,7*	tak
TAXUS-V	bardziej skuteczny	Express/Taxus	paklitaksel/polimer	kliniczny (TVR)	9 miesięcy	579/577	2,69/2,68	17,2/17,3	0,90/0,49*	17,3/12,1*	17,3/12,1*	tak
TAXUS-VI	bardziej skuteczny	Express/Taxus	paklitaksel/polimer	kliniczny (TVR)	9 miesięcy	227/219	2,77/2,81	20,3/20,9	0,99/0,39*	19,4/9,1*	19,4/9,1*	tak

SR – powolne uwalnianie leku (slow release), MR – umiarkowane uwalnianie leku (moderate release). ^aPodano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. ^bPodano średnicę stentów, gdy nie jest znana średnica odcinka referencyjnego naczynia. ^cPodano długość stentów, gdy nie jest znana długość zwężenia. * $p < 0,05$
SR – slow release, MR – moderate release. ^aThe value of TLR is shown if reference vessel diameter is not available. ^bThe stent diameter is shown if lesion length is not available. ^cThe stent length is shown if lesion length is not available. * $p < 0,05$

Tabela 3. Badania kliniczne z randomizacją porównujące skuteczność różnych rodzajów DES między sobą. Większość analizowanych chorych miała stabilną chorobę wieńcową i zwężenia *de novo* w tętnicach natywnych. Przeważnie badania zostały zaprojektowane jako analiza nie mniejszej skuteczności (*noninferiority design*). Spośród zanalizowanych 39 badań klinicznych 17 zostało zaplanowanych jako badania z pierwszorzędnym punktem końcowym, który został osiągnięty jedynie w 11 przypadkach. Badania ABSOLUTE, GENESIS, ISAR-TEST-2, ISAR-TEST-3 i ZEST porównywały 3 rodzaje DES między sobą. Do badań COMPARE, LEADERS, RESOLUTE-AC, SORT OUT III, SORT OUT IV i ZEST włączono szeroką grupę chorych (stabilna choroba wieńcowa, ostre zespoły wieńcowe, restenoza w stencie, zwężenie pnia, zwężenia w pomostach naczyniowych, tętnice przewlekle niedrożne, cukrzyca). Badania ClioTax, GENESIS, ISAR-PEACE, ISAR-TEST-2 i ISAR-TEST-5 zostały zaprojektowane dla oceny DES uwalniających dwa różne leki antyproliferacyjne (podwójne DES). W badaniach BIOFREEDOM, ISAR-PEACE, ISAR-TEST, NEVO RES-I, NOBORI-i TRIAS HR oceniano DES z bioresorbowalnym nośnikiem leku (polimerem). Badania EXCELLENT, LEADERS i SORT-OUT IV porównywały nowe stenty II generacji (Xience-V/Promus, BioMatrix) ze stentem I generacji o najmniejszej późnej utracie światła w stencie (Cypher). Z uwagi na wycofywanie z rynku stentu CoStar badania ABSOLUTE i GENESIS zostały przerwane przed włączeniem zaplanowanej liczby pacjentów. Podobnie badanie ZOMAXX-II zakończono przedwcześnie

Table 3. Randomized clinical trials comparing the efficacy of different DES. The majority of patients had stable coronary artery disease and *de novo* native coronary lesions. Most studies were conducted as noninferiority trials. Of the 39 trials, 17 were designed with the primary clinical endpoint that was achieved in only 11 trials. The ABSOLUTE, GENESIS, ISAR-TEST-2, ISAR-TEST-3 and ZEST trials compared 3 types of DES. The COMPARE, LEADERS, RESOLUTE-AC, SORT OUT III, SORT OUT IV and ZEST trials included a wide range of lesion and patient complexity (stable coronary artery disease, acute coronary syndromes, in-stent restenosis, left main disease, saphenous vein graft disease, chronic total occlusions, diabetes). The ClioTax, GENESIS, ISAR-PEACE, ISAR-TEST-2 and ISAR-TEST-5 trials were designed for comparison of DES with two different antiproliferative drugs (dual-DES). In the BIOFREEDOM, ISAR-PEACE, ISAR-TEST, NEVO RES-I, NOBORI-i and TRIAS HR trials, DES with a bioresorbable polymer were evaluated. The EXCELLENT, LEADERS and SORT-OUT IV trials compared the newly approved second-generation DES (Xience-V/Promus, BioMatrix) to the first-generation DES with the smallest late lumen loss (Cypher). Due to market withdrawal of CoStar stent, the ABSOLUTE and GENESIS trials were discontinued prematurely. Similarly, the ZOMAXX-II trial was stopped prematurely

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyń [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR [%] (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
ABSOLUTE	brak	3 DES: Cypher/Taxus/CoStar		kliniczny (TLR)	6 miesięcy	120/119/120	2,74/2,67/2,62	26,9/29,1/28,4	brak	5,0/5,9/14,2 ^a	5,0/5,9/14,2 ^a	nieokreślony
BIOFREEDOM	nie mniej skuteczny	BioFreedom Standard Dose/BioFreedom Low Dose/Taxus-Liberté		zastępczy (utrata światła w stencie)	12 miesięcy	35/36/36	2,8/2,8/2,8	10,6/11,3/11,2	0,17/0,22/0,35 [*]	1,8/10/5,5 ^a	0,17/0,22/0,35 [*]	tak
CHINA-2	brak	Cypher	Taxus	brak	6-8 miesięcy	210/206	3,15/3,18	18,7/19,3	0,09/0,13	4,5/5,6	nieokreślony	nieokreślony
ClioTax	nie mniej skuteczny	ClioTax (cioletazol + paklitaksel)	Taxus-Liberté	zastępczy (utrata światła w segm.)	8 miesięcy	55/56	3,0/3,1	15,2/16,2	0,19/0,58	5,5/5,4 [*]	0,21/0,46 [*]	tak
COMPARE	nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (ewerolimus)	Taxus-Liberté	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	897/903	2,56/2,55	16,8/16,0	brak	2,4/6,0 [*]	6,2/9,1 [*]	tak
COSTAR-II	nie mniej skuteczny	Taxus	CoStar	kliniczny (MACE)	8 miesięcy	686/989	2,75/2,77	15,1/15,4	0,24/0,62 [*]	4,3/8,1 [*]	6,9/11,0 [*]	nie

Tabela 3. cd.
Table 3. cont.

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyńna [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR [%] (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
ENDEAVOR-III	nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	zastępczy (utrata światła w segm.)	8 miesięcy	323/113	2,75/2,79	15/15	0,60/0,15*	12,3/8,8	0,34/0,13*	nie
ENDEAVOR-IV	nie mniej skuteczny	Endeavor	Taxus	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	773/775	2,73/2,70	13,4/13,8	0,67/0,42*	5,4/4,9	6,6/7,2	tak
EXCELLENT	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Cypher	zastępczy (utrata światła w segm.)	9 miesięcy	1079/364	2,87/2,88	20,32/20,48	0,19/0,15	2,4/1,7	0,10/0,05*	tak
GENESIS	nie mniej skuteczny	3 DES: CoStar (paklitaksel)/ SymBio (pimekrolimus + paklitaksel)/Corio (pimekrolimus)	Taxus	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	49/97/100	2,8/2,9/2,8	14,4/13,8/14,9	0,58/0,96/1,4	2,0/14,4/35,0	0,58/0,96/1,4	nie
ISAR-DIABETES	nie mniej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (utrata światła w segm.)	ok. 6 miesięcy	125/125	2,70/2,75	13,8/12,4	0,19/0,46*	6,4/12 ^a	0,43/0,67*	tak
ISAR-PEACE	bardziej skuteczny	Yukon/ Sirolimus	Yukon/ Sirolimus + Estradiol	zastępczy (utrata światła w stencie)	6-8 miesięcy	250/252	2,78/2,77	12,6/13,5	0,51/0,52	13,2/14,3 ^a	0,51/0,52	nie
ISAR-SMART-3	nie mniej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (utrata światła w stencie)	ok. 6 miesięcy	180/180	2,44/2,40	12,9/11,7	0,25/0,56*	6,6/14,7 ^a	0,25/0,56	tak
ISAR-TEST	nie mniej skuteczny	Yukon/ Sirolimus	Taxus	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	225/225	2,72/2,73	12,6/12,9	0,48/0,48	9,3/9,3 ^a	0,48/0,48	tak
ISAR-TEST-2	nie mniej skuteczny	3 DES: Dual DES (sirolimus + probucol)/ Cypher/Endeavor	Taxus	zastępczy (restenoza w segm.)	6-8 miesięcy	333/335/339	2,69/2,75/ 2,71	14,0/14,8/ 14,7	0,23/0,24/ 0,58*	6,8/7,2/ 13,6 ^a	11/12/19,3*	tak
ISAR-TEST-3	nie mniej skuteczny	3 DES (wszystkie sirolimus): BioPoly-DES/Cypher/ PolyFree-DES	Taxus	zastępczy (utrata światła w stencie)	6-8 miesięcy	202/202/201	2,74/2,75/ 2,75	13,9/14,6/ 14,3	0,17/0,23/ 0,47*	5,9/7,9/ 12,9 ^a	0,17/0,23/ 0,47*	tak
ISAR-TEST-4	nie mniej skuteczny	Sirolimus (biodegrad. polimer)	Cypher + Xience-V (MACE)	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	1299/652 + 652	2,8/2,8	14,8/15,0	brak	8,8/9,4 ^a	13,8/14,4*	tak

Tabela 3. cd.
Table 3. cont.

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczynia [mm] (DES-1/DES-2)	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm] (DES-1/DES-2)	TVR [%] (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
ISAR-TEST5	nie mniej skuteczny	Dual DES (sirolimus + probucol)	Endeavor Resolute	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	2002/1000	2,78/2,80	16,4/16,9	brak	10,3/10,0 ^a	13,1/13,1*	tak
LEADERS	nie mniej skuteczny	S-Stent/BioMatrix (biolimus A9)	Cypher	kliniczny (MACE)	9 miesięcy	857/850	2,6/2,6	12,7/12,4	0,13/0,19	5,7/7,3	9,2/10,5*	tak
LONG DES-II	bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	250/250	2,84/2,82	33,9/34,5	0,09/0,45*	3,2/7,6* (9 mies.)	3,3/14,6*	tak
NEVO RES-I	nie mniej skuteczny	Nevo	Taxus-Liberté	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	202/192	brak danych	brak danych	0,13/0,36*	1,6/3,2* ^a	0,13/0,36*	tak
NOBORI-I faza I	nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (biolimus A9)	Taxus Express	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	85/35	2,7/2,7	11,4/11,0	0,15/0,32*	1,2/5,8	0,15/0,32*	tak
NOBORI-I faza II	nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (biolimus A9)	Taxus-Liberté	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	153/90	2,7/2,7	10,6/10,8	0,11/0,32*	3,3/7,7	0,11/0,32*	tak
NOBORI Japan	nie mniej skuteczny	S-Stent/Nobori (biolimus A9)	Cypher	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	194/132	3,0/3,0 ^c	21,0/21,0 ^b	0,12/0,14 (8 mies.)	0,5/3,9* ^a	7,4/6,3	tak
PISA-LAD	bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (hiperplazja neointymy w IVUS w %)	9 miesięcy	42/43	2,8/2,9	21,2/20,1	0,16/0,32*	2,4/2,3 ^a	7,4/15,4*	tak
REALITY	bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (restenoza w segm.)	8 miesięcy	684/669	2,4/2,4	17,0/17,3	0,09/0,31*	8,0/7,9	9,6/11,1	nie
RESOLUTE-AC	nie mniej skuteczny	Endeavor Resolute (zotarolimus)	Xience-V/Promus (ewerolimus)	kliniczny (TLF)	12 miesięcy	1140/1152	2,6/2,6	11,9/12,1	0,27/0,19	4,9/4,8	8,2/8,3*	tak
SIRTAX	bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	kliniczny (MACE)	9 miesięcy	503/509	2,82/2,82	11,8/12,4	0,12/0,25*	6,0/9,2	6,2/10,8*	tak
SORT OUT II	brak	Cypher	Taxus	kliniczny (MACE)	9 miesięcy	1065/1033	3/3	18/18	brak	5,1/5,8	7,8/8,6	brak

Tabela 3. cd.
Table 3. cont.

Badanie	Rodzaj testu	DES-1	DES-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (DES-1/DES-2)	Średnica naczyńna (DES-1/DES-2) [mm]	Długość zwężenia [mm] (DES-1/DES-2)	Utrata światła w stencie [mm]	TVR [%] (DES-1/DES-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (DES-1/DES-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
SORT OUT III	nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	kliniczny (MACE)	18 miesięcy	1162/1170	3,2/3,2	13/14	brak	7,9/3,3*	9,7/4,5*	nie
SORT OUT IV	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Cypher	kliniczny (MACE)	9 miesięcy	1390/1383	3,2/3,2	20,3/20,7b	brak	2,8/3,5	4,9/5,2*	tak
SPIRIT-II	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Taxus	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	223/77	2,70/2,82	13,0/13,2	0,11/0,36*	1,8/2,6 ^a	0,11/0,36*	tak
SPIRIT-III	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Taxus	zastępczy (utrata światła w segm.) i kliniczny (TVF)	8 miesięcy	klinicznie: 669/333 angiograficznie: 376/188	2,77/2,76	14,7/14,7	0,16/0,31*	5,3/6,5	0,14/0,28* (TVF 7,2/9,0*)	tak
SPIRIT-IV	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Taxus	kliniczny (TLF)	12 miesięcy	2416/1195	2,75/2,75	14,8/14,5	brak	2,5/4,6 ^a	4,2/6,8*	tak
SPIRIT-V Diabetic RCT	nie mniej skuteczny	Xience-V/ Promus (ewerolimus)	Taxus-Liberté	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	218/106	2,7/2,8	17,7/18,9	0,19/0,39*	12,1/7,7	0,19/0,39*	tak
TRIAS HR	nie mniej skuteczny	Genous (EPC Stent)	Cypher + Taxus	kliniczny (TLF)	12 miesięcy	304/318	3,2/3,2	26,8/25,4	brak danych	brak danych	17/7*	nie
ZEST	nie mniej/bardziej skuteczny	3 DES: Endeavor/Cypher/Taxus	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	883/878/884	3,4/3,4/3,5 ^c	27,9/28,9/28,9 ^b	0,53/0,15/0,46*	5,2/1,8/7,6*	10,2/8,3/14,1*		tak
ZOMAXX-I	nie mniej skuteczny	ZoMaxx (zotarolimus)	Taxus	zastępczy (utrata światła w segm.)	9 miesięcy	199/197	2,79/2,81	14,9/14,6	0,67/0,45*	8,5/6,6	0,43/0,25*	nie
ZOMAXX-II	nie mniej skuteczny	ZoMaxx (zotarolimus)	Taxus	kliniczny (TVR)	9 miesięcy	557/542	2,73/2,74	14,8/14,3	0,52/0,41*	6,8/4,2	6,8/4,2	nie

^aPodano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. ^bPodano długość stentu, gdy nie jest znana długość zwężenia. ^cPodano średnicę stentu, gdy nie jest znana średnica odcinka referencyjnego naczyń. * $p < 0,05$
^aThe value of TLR is shown if TVR is not available. ^bThe stent length is shown if lesion length is not available. ^cThe stent diameter is shown if reference vessel diameter is not available. * $p < 0,05$

- Xience V/Promus vs DES: SPIRIT-II [62], SPIRIT-III [63], SPIRIT-IV [64], SPIRIT-V Diabetic RCT [65], COMPARE [66], EXCELLENT [67], SORT OUT IV [68];
- inne DES: ABSOLUTE [69], CiloTax [70], BIOFREEDOM [71], COSTAR-II [18], GENESIS [72], ISAR-PEACE [73], ISAR-TEST [74], ISAR-TEST-3 [75], ISAR-TEST-4 [76], ISAR-TEST-5 [77], LEADERS [78], NEVO RES-I [79], NOBORI-I faza 1 [80], NOBORI-I faza 2 [81], NOBORI Japan [82], RESOLUTE-AC [83], TRIAS HR [84], ZOMAXX-I [85], ZOMAXX-II [86].

Należy również wspomnieć o wynikach nierandomizowanego badania LESSON I, które mimo nieosiągnięcia pierwszorzędowego klinicznego punktu końcowego, po raz pierwszy udowodniło przewagę stentu uwalniającego ewerolimus (Xience V) nad stentem uwalniającym sirolimus (Cypher) pod względem częstości występowania zawału serca i zakrzepicy w stencie po 3 latach obserwacji [87].

Stanowisko nr 2 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących różne rodzaje DES między sobą u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów BioFreedom, Bio-Matrix Flex, Cilotax, Cypher, Endeavor, Nevo, Nobori, Resolute, Taxus Liberté, Xience V/Promus i Yukon. Ponieważ dotychczas nie potwierdzono jednoznacznej przewagi któregośkolwiek DES w tej grupie chorych, o wyborze stentu powinny decydować poziom wiarygodności dowodów, posiadanie dyrektywy zgodności CE i dostępność na rynku polskim. W podsumowaniu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i zwężeniami *de novo* w tętnicach natywnych AISN zaleca stosowanie DES o wysokim i umiarkowanym poziomie wiarygodności dowodów, które mają CE (patrz tab. 19.).

3.1.2. Przeważnie stabilna choroba wieńcowa – restenoza w stencie

DES w leczeniu restenozy w stentach metalowych

W tabeli 4. przedstawiono 5 badań klinicznych z randomizacją (1321 chorych), porównujących DES z brachyterapią lub balonami niepowlekanymi lekiem w leczeniu restenozy w stentach metalowych: BRADES [88], ISAR-DESIRE [89], RIBS-II [90], SISR [91], TAXUS-V ISR [92, 93].

DEB w leczeniu restenozy w stentach metalowych

Dotychczas przeprowadzono 3 badania kliniczne z randomizacją, u 239 chorych, oceniające skuteczność balonów uwalniających paklitaksel w leczeniu restenozy w stentach metalowych (tab. 5.). Pod względem zastępczego punktu końcowego DEB okazały się skuteczniejsze zarówno od balonów niepowlekanych lekiem (PACCOATH--ISR-I, PACCO-CATH-ISR-II), jak i stentu powlekanego paklitakselem (PEPCAD-II-ISR) [94–96]. W badaniu PEPCAD III implantacja stentu kobaltowo-chromowego w połączeniu z DEB okazała się mniej skuteczna od implantacji stentu Cypher w zwężeniach *de novo* tętnic natywnych [97].

DES w leczeniu restenozy w DES

Dotychczas ogłoszono wyniki 2 badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność DES w leczeniu restenozy w DES. Do badania ISAR-DESIRE 2 włączono 450 chorych z restenozą w DES (Cypher), randomizowanych do PCI z implantacją stentu Cypher lub Taxus. W obserwacji 6–9-miesięcznej nie zaobserwowano istotnych różnic w pierwszorzędowym zastępczym punkcie końcowym (oceniana angiograficznie LLL w stencie) pomiędzy porównywanymi DES [98]. Podobnie w badaniu CRISTAL zabieg PCI z implantacją DES (Cypher) okazał się tak samo skuteczny jak angioplastyka balonowa pod względem pierwszorzędowego zastępczego punktu końcowego (LLL w stencie) ocenianego po 9–12 miesiącach [99].

Stanowisko nr 3 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach oceniających zastosowanie DES i DEB u chorych z restenozą po implantacji BMS pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów Cypher i Taxus oraz balonów uwalniających paklitaksel (Paccocath/SeQuent). W podsumowaniu u chorych z restenozą po implantacji BMS AISN zaleca stosowanie wyłącznie tych DES i DEB, których skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją w tej grupie chorych (patrz rozdział 3.8). Do tej pory nie dysponujemy badaniami potwierdzającymi sposób prawidłowego postępowania w przypadku restenozy w DES.

3.1.3. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

DES u chorych ze STEMI

W tabeli 6. uwzględniono 14 badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność DES w leczeniu 8056 chorych ze STEMI: DEDICATION-DES [100], HAAMU [101], HORIZONS-AMI [102], MISSION [103], MULTISTRATEGY [104], PASEO [105], PASSION [106], PROSIT [107], SESAMI [108], SEVILLA [109], STRATEGY [110], TITAX-AMI [111], TYPHOON [112], ZEST-AMI [113].

Stanowisko nr 4 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących zastosowanie DES vs BMS u chorych ze STEMI pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów Cypher i Taxus. Należy jednak pamiętać o wyselekcjonowanej populacji pacjentów ze STEMI rekrutowanych do badań klinicznych oraz potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie BMS w tej grupie chorych. W podsumowaniu AISN nie wyklucza stosowania DES, których skuteczność została potwierdzona w wyselekcjonowanej populacji chorych ze STEMI.

3.1.4. Zwężenia na rozwidleniach

W leczeniu zwężeń na rozwidleniach zaleca się stosowanie DES ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedniego rozmiaru i techniki rozprężenia stentu. Z reguły wyróżnia się PCI naczyń głównego wraz z rutynowym lub

Tabela 4. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność DES w leczeniu restenozy w stentach metalowych. W badaniach BRADES, SISR i TAXUS-V ISR skuteczność DES porównywano z brachyterapią, podczas gdy w badaniach ISAR-DESIRE i RIBS-II grupę kontrolną stanowiły balony niepowlekanie lekami

Table 4. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of DES in patients with BMS in-stent restenosis. The BRADES, SISR and TAXUS-V ISR trials compared the efficacy of DES vs. brachytherapy. In the ISAR-DESIRE and RIBS-II trials the control group consisted of plain balloon angioplasty

Badanie	Rodzaj testu	Kontrola	DES	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa kontrolna/grupa DES)	Średnica naczyń [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Długość zwężenia [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa kontrolna/grupa DES)	TVR [%] (grupa kontrolna/grupa DES)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa DES)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
BRADES	bardziej skuteczny	brachyterapia	Cypher	zastępczy (pole powierzchni w IVUS w mm ²)	6 miesięcy	47/44	2,76/2,84	18,0/23,1	0,36/0,14*	25,0/4,1*	0,68/0,13*	tak
ISAR-DESIRE	bardziej skuteczny	balon niepowlekanie	Cypher/ Taxus	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	100/100/100	2,6/2,6/2,6	12,3/12,4/11,5	-/0,10/0,26*	33,0*/8,0/ 19,0	44,6*/14,3/ 21,7	tak
RIBS-II	bardziej skuteczny	balon niepowlekanie	Cypher	zastępczy (restenoza w segm.)	9 miesięcy	74/76	2,68/2,66	15,7/16,9	0,69/0,11*	13,5/3,9*	39/11*	tak
SISR	bardziej skuteczny	brachyterapia	Cypher	kliniczny (TVF)	9 miesięcy	125/259	2,62/2,64	16,8/17,2	0,33/0,27	21,6/10,8*	21,6/12,4*	tak
TAXUS-V ISR	bardziej skuteczny	brachyterapia	Taxus	kliniczny (TVR)	9 miesięcy	201/195	2,61/2,68	15,0/15,9	-/0,25	17,5/10,5*	17,5/10,5*	tak

*Podano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. * $p < 0,05$

^aThe value of TLR is shown if TVR is not available. * $p < 0,05$

Tabela 5. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność DEB u chorych z restenozą w stentach metalowych. Badania PACCOATH-ISR z balonami niepowlekanymi lekiem jako grupą kontrolną zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu PEPCAD-II-ISR DEB porównywano z DES. Wszystkie 3 badania osiągnęły swój pierwszorzędowy zastępczy punkt końcowy

Table 5. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of DEB in patients with BMS in-stent restenosis. The PACCOATH-ISR trials were double-blind plain balloon angioplasty-controlled studies. In the PEPCAD-II-ISR trial, DEB was compared to DES. All 3 analyzed trials achieved the primary surrogate endpoint

Badanie	Rodzaj testu	Kontrola	DEB	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa kontrolna/grupa DEB)	Średnica naczyń [mm] (grupa kontrolna/grupa DEB)	Długość zwężenia [mm] (grupa kontrolna/grupa DEB)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa kontrolna/grupa DEB)	TVR [%] (grupa kontrolna/grupa DEB)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (grupa kontrolna/grupa DEB)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
PACCO-CATH-ISR-I	bardziej skuteczny	balon niepowlekanym	Paccocath (paklitaksel)	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	26/26	2,95/2,94	18,1/17,9	0,76/0,09*	23/0 ^a (2 lata)	0,74/0,03*	tak
PACCO-CATH-ISR-II	bardziej skuteczny	balon niepowlekanym	Paccocath (paklitaksel)	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	28/28	2,93/2,93	18,9/18,6	0,86/0,19*	50/11 ^a (2 lata)	0,86/0,18*	tak
PEPCAD-II-ISR	nie mniej skuteczny	Taxus	SeQuent (paklitaksel)	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	65/66	2,83/2,85	15,4/15,7	0,47/0,19*	15,4/6,3 ^a	0,45/0,20*	tak

^aPodano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. * $p < 0,05$

^aThe value of TLR is shown if TVR is not available. * $p < 0,05$

Tabela 6. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność DES u chorych ze STEMI. Większość badań została zaprojektowana jako analiza większej skuteczności (*superiority design*). Z analizowanych 14 badań klinicznych przeprowadzonych wśród 8056 chorych – 9 miało pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy, który został osiągnięty w 5 przypadkach. Badania PASEO, PROSIT i ZEST-AMI porównywały różne rodzaje DES między sobą. W badaniach HORIZONS-AMI, MULTISTRATEGY i STRATEGY chorzy byli jednocześnie randomizowani do leczenia przeciwwzakrzepowego: bivalirudyna vs heparyna niefrakcjonowana z inhibitorem GP IIb/IIIa oraz tirofiban vs abcximab. Do badania TITAX-AMI włączono zarówno chorych ze STEMI, jak i NSTEMI

Table 6. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of DES in patients with STEMI. Most studies were designed as superiority trials. Of the 14 trials among 8056 patients, 9 had the primary clinical endpoint that was achieved in 5 trials. The PASEO, PROSIT and ZEST-AMI trials compared different types of DES. In the HORIZONS-AMI, MULTISTRATEGY and STRATEGY trials patients were simultaneously randomized to antithrombotic treatment with bivalirudin vs. unfractionated heparin with GP IIb/IIIa inhibitor and tirofiban vs. abcximab, respectively. The TITAX-AMI trial recruited both STEMI and NSTEMI patients

Badanie	Rodzaj testu	Stent-1	Stent-2	Pierworzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (stent-1/ stent-2)	Średnica naczyń [mm] (stent-1/ stent-2)	Długość zwężenia [mm] (stent-1/ stent-2)	Utrata światła w stencie [mm] (stent-1/ stent-2)	TVR [%] (stent-1/ stent-2)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (stent-1/ stent-2)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
DEDICATION-DES	bardziej skuteczny	BMS	Cypher/Taxus/ Endeavor	zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	313/313	3,13/3,11	21,0/22,2 ^b	0,69/0,09*	13,1/5,1 ^a	0,69/0,09*	tak
HAAMU	brak	BMS	Taxus	zastępczy (parametry angiograficzne)	9 miesięcy	82/82	3,4/3,4	brak danych	0,73/0,26*	11/3,7	2,0/2,5* (MLD)	tak
HORIZONS-AMI	nie mniej skuteczny	BMS	Taxus	kliniczny (TLR)	12 miesięcy	749/2257	2,90/2,89	16,2/17,5*	0,82/0,41*	7,5/4,5 ^a	7,5/4,5 ^a	tak
MISSION	brak	BMS	Cypher	zastępczy (utrata światła w segm.)	9 miesięcy	158/158	2,92/2,76*	15,0/13,9	0,95/0,19*	13,3/5,1* (1 rok)	0,68/0,12*	tak
MULTI-STRATEGY	bardziej skuteczny	BMS	Cypher	kliniczny (MACE)	8 miesięcy	372/372	2,86/2,86	19,5/23 ^b	brak	10,2/3,2*	14,5/7,8*	tak
PASEO	bardziej skuteczny	3 stenty: BMS/Cypher/Taxus	Cypher/Taxus	kliniczny (TLR)	12 miesięcy	90/90/90	3,12/3,08/ 3,17 ^b	20,2/22,2/ 21,8 ^b	brak	14,4/3,3/ 4,4 ^a	14,4/3,3/ 4,4*	tak
PASSION	bardziej skuteczny	BMS	Taxus	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	309/310	3,20/3,13	(10–19,0/ 10–19,0)	brak	7,8/5,3 ^a	12,8/8,8	nie
PROSIT	bardziej skuteczny	Cypher	Taxus	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	116/115	2,90/2,94	21,7/21,5	0,16/0,43*	2,6/7,8a	0,05/0,33*	tak
SESAMI	bardziej skuteczny	BMS	Cypher	zastępczy (restenoza w angiografii)	12 miesięcy	160/160	3,02/3,14 ^b	19,4/16,9 ^b	0,85/0,18*	13,1/5,0*	21,3/9,3*	tak

Tabela 6. cd.
Table 6. cont.

Badanie	Rodzaj testu	Stent-1	Stent-2	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (stent-1/ stent-2)	Średnica naczyń [mm] (stent-1/ stent-2)	Długość zwiężenia [mm] (stent-1/ stent-2)	Utrata światła w stencie [mm] (stent-1/ stent-2)	TVR [%] (stent-1/ stent-2)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (stent-1/ stent-2)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
SEVILLA	bardziej skuteczny	BMS	Cypher	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	60/60	3,21/3,17 ^b	30,8/28,4 ^b	brak	5,7/0,0	11,1/6,7	nie
STRATEGY	bardziej skuteczny	BMS	Cypher	kliniczny (MACE) i zastępczy (restenoza binarna)	8 miesięcy	88/87	2,33/2,27	13,1/13,0	0,6/-0,22*	20/7*	50/19*	tak
TITAX-AMI	nie mniej skuteczny	TITAN-2	Taxus-Liberté	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	214/211	3,16/3,11	13,6/13,2	brak	9,3/7,1a	10,3/12,8	nie
TYPHOON	bardziej skuteczny	BMS	Cypher	kliniczny (TVF)	12 miesięcy	357/355	2,84/2,78	20,3/22,1 ^b	0,83/0,14*	13,4/5,6*	14,3/7,3*	tak
ZEST-AMI	bardziej skuteczny	3 DES: Endeavor/Cypher/Taxus	Kliniczny (MACE)	12 miesięcy	108/110/110	3,00/2,98/2,91	29,9/24,5/27,0*	0,73/0,3/0,52*	8,3/5,5/7,3	11,1/9,1/9,1	nie	

^aPodano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. ^bPodano długość stentu, gdy nie jest znana długość zwiężenia. * $p < 0,05$
^aThe value of TLR is shown if TVR is not available. ^bThe stent length is shown if esion length is not available. * $p < 0,05$

nierutynowanym („w razie potrzeby”) stentowaniem jego bocznic. W tabeli 7. przedstawiono 6 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonych u 1845 chorych, porównujących różne techniki stentowania bifurkacji [114–119]. Wydaje się, że rutynowe stentowanie bocznic nie daje pewnych korzyści klinicznych z wyjątkiem sytuacji, gdy zwężenie znajduje się w tętnicy o dużej średnicy (np. $\geq 2,25$ mm) i zajmuje > 5 mm długości od rozgałęzienia naczyń głównego [115].

Stanowisko nr 5 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących różne metody stentowania zwężeń na rozdzieleniach oraz rutynowe vs nierutynowe stentowanie bocznic nie potwierdzono wyższości którejkolwiek z technik PCI. W podsumowaniu AISN zaleca rutynowe stosowanie DES w rewaskularyzacji zwężeń na rozdzieleniach. W przypadku stentowania bocznic o średnicy $< 2,5$ mm preferowane są DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm).

3.1.5. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej

W związku z częstym współwystępowaniem zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej (ang. *left main* – LM) i choroby wielonaczyniowej zabieg PCI pnia lewej tętnicy wieńcowej może być związany z obniżoną skutecznością, w tym ze wzrostem TVR [120]. W tabeli 8. przedstawiono badania kliniczne z randomizacją porównujące skuteczność PCI z zastosowaniem DES vs CABG u chorych z istotnym zwężeniem LM [121–124].

Najważniejsze dane pochodzą z badania SYNTAX, w którym pacjenci z chorobą wielonaczyniową byli randomizowani do CABG lub PCI z implantacją stentu Taxus [124]. W subanalizie 705 chorych z istotnym zwężeniem LM nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu pierwszorzędowego klinicznego punktu końcowego (MACCE) pomiędzy CABG a PCI zarówno w obserwacji 1-, 2-, jak i 3-letniej (13,7% vs 15,8%; 19,3% vs 22,9%; 22,3% vs 26,8%) [125, 126]. Jednocześnie chorzy leczeni kardiochirurgicznie mieli istotnie więcej udarów mózgu przy mniejszej częstości ponownych rewaskularyzacji po 12 miesiącach obserwacji (odpowiednio 2,7% vs 0,3%; $p = 0,009$ oraz 6,5% vs 11,8%; $p = 0,02$). W analizie podgrup PCI u chorych z niską i pośrednią punkcją wg skali SYNTAX (0–32) było bezpieczniejsze i równie skuteczne co CABG (mniej udarów mózgu przy porównywalnej częstości MACCE dla PCI) oraz mniej skuteczne w grupie chorych z wysoką punkcją wg skali SYNTAX (≥ 33) [5]. Jednocześnie nieopublikowane dotąd wyniki badania SYNTAX po 2 latach obserwacji sugerują istotnie mniejszą śmiertelność w grupie chorych z niską i pośrednią punkcją wg skali SYNTAX (0–32) leczonych PCI z DES (2,7% vs 7,9%; $p = 0,02$) przy podobnej częstości ponownych rewaskularyzacji (14,3% vs 11,4%; $p = 0,44$) w porównaniu z CABG [126]. Należy nadmienić, że obecnie ok. 30% wszystkich chorych z istotnym zwężeniem LM ma niską lub pośrednią punkcję wg skali SYNTAX [5].

Wyniki rejestru MAIN-COMPARE dotyczące porównania 1102 chorych leczonych PCI (BMS lub DES) z 1138 chorymi po CABG wykazały porównywalną częstość złożonego punktu bezpieczeństwa (zgon, zawał serca lub udar mózgu) i śmiertelności przy większej częstości TVR dla PCI uzyskało klasę zaleceń IIa po 5 latach obserwacji [128]. Z tego powodu wg najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC), PCI uzyskało klasę zaleceń IIa w izolowanym zwężeniu LM zlokalizowanym w jego ujściu lub środkowym odcinku lub opisanym wyżej zwężeniu LM z dodatkowym zwężeniem zlokalizowanym w innej tętnicy wieńcowej. Z kolei zwężenie pnia na bifurkacji i/lub towarzysząca choroba wielonaczyniowa z pośrednią punkcją w skali SYNTAX (≤ 32) ma klasę zaleceń IIb [127]. Obecnie trwa badanie EXCEL, w którym 2500 chorych ze zwężeniem LM jest randomizowanych do rewaskularyzacji z zastosowaniem stentu Xience V lub CABG.

Stanowisko nr 6 Grupy Ekspertów AISN: W podsumowaniu AISN dopuszcza możliwość zabiegu PCI z implantacją DES jako alternatywy dla CABG u chorych ze zwężeniem LM i niską lub pośrednią punkcją w skali SYNTAX (≤ 32). Szczególne korzyści z PCI mogą odnieść chorzy z izolowanym zwężeniem LM zlokalizowanym w jego ujściu lub środkowym odcinku albo z opisanym wyżej zwężeniem LM oraz dodatkowym zwężeniem zlokalizowanym w innej tętnicy wieńcowej.

3.1.6. Tętnice przewlekłe niedrożne

Tabela 9. przedstawia badania kliniczne z randomizacją porównujące DES vs BMS w rewaskularyzacji tętnic przewlekłe niedrożnych (ang. *chronic total occlusion* – CTO): GISSOC II-GISE [129], PACTO [130], PRISON II [32], SCAND-STENT [35, 131].

Należy pamiętać, że angioplastyka balonowa lub implantacja BMS po udrożnieniu CTO wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem ponownego zamknięcia tętnicy [10]. Największe z dotychczas przeprowadzonych badań z randomizacją w CTO (PRISON II) udowodniło większą skuteczność DES (Cypher) w porównaniu z BMS przy porównywalnych parametrach bezpieczeństwa zarówno w obserwacji 3-letniej, jak i 5-letniej [132, 133]. Mimo to wyniki badania PRISON II pozostają w sprzeczności z innymi badaniami klinicznymi bez randomizacji [134–136]. Wciąż brakuje też dużych badań z randomizacją z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym (zapowiadane PRISON-III i CIBELES zostały zaprojektowane jako badania z zastępczym punktem końcowym).

Stanowisko nr 7 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących zastosowanie DES vs BMS w rewaskularyzacji tętnic przewlekłe niedrożnych pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów Cypher i Taxus. W podsumowaniu AISN zaleca stosowanie DES, których skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicz-

Tabela 7. Badania kliniczne z randomizacją oceniające różne techniki stentowania zwężeń na rozwidleniach z zastosowaniem DES. Porównywano rutynowe stentowanie naczyń głównego (NG) i bocznic (B) ze stentowaniem samego naczyń bocznic implantacji stentu do bocznic. Badania BBK i DKCRUSH-II porównywały rutynowe vs nierutynowe stentowanie bocznic odpowiednio techniką *T-stenting* i *double crush*. W badaniu CACTUS porównywano rutynowe vs nierutynowe stentowanie bocznic odpowiednio techniką *crush* i *T-stenting*. Badanie NORDIC-Bif-2 porównywało techniki *crush* i *culotte* u chorych, u których rutynowo stentowano naczyń główne i bocznicę. Wyniki analizowanych badań nie potwierdzają wyższości którejkolwiek z technik implantacji DES

Table 7. Randomized clinical trials evaluating different bifurcation stenting strategies with DES. The routine side-branch stenting was compared to provisional stenting of the main vessel without planned side-branch intervention. The BBK and DKCRUSH-II trials evaluated the routine vs. provisional stenting of bifurcation lesions with *T-stenting* and “double-crush” technique, respectively. The CACTUS trial compared the routine to provisional bifurcation stenting with the “*crush*” and *T-stenting* technique, respectively. The NORDIC-Bif-2 trial was designed to compare the “*crush*” and “*culotte*” technique in patients with routine side-branch stenting. The results do not justify the superiority of any bifurcation stenting technique with DES

Badanie	Rodzaj testu	Technika	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędnego punktu końcowego	Liczba pacjentów (NG + B/ samo NG)	Średnica naczyń [mm] (NG + B/ samo NG)	Długość zwężenia [mm] (NG + B/ samo NG)	Utrata światła w stencie [mm] (NG + B/ samo NG)	TVR [%] (NG + B/ samo NG)	Wynik pierwszorzędnego punktu końcowego (NG + B/ samo NG)	Osiągnięcie pierwszorzędnego punktu końcowego
BBK	bardziej skuteczny	<i>T-stenting</i>	zastępczy (zwężenie w bocznic) [%]	9 miesięcy	101/101	3,08; 2,38/ 3,08; 2,39	20,9; 9,9/ 21,7; 10,4	0,06; 0,32/ 0,0; 0,03	3,0; 7,9/ 6,9; 5,0	23,2/16,8	nie
CACTUS	bardziej skuteczny	<i>crush</i> vs <i>T-stenting</i>	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	177/173	2,85; 2,30/ 2,74*; 2,16*	15,8; 5,9/ 14,7; 5,7	0,14; 0,29/ 0,06; 0,13	7,9/7,3	4,6; 13,2/ 6,7; 14,7	nie
DKCRUSH-II	bardziej skuteczny	<i>double kissing/crush</i>	kliniczny (MACE)	12 miesięcy	185/185	2,86; 2,38/ 2,82; 2,29	28,4; 15,4/ 28,7; 14,9	0,10; 0,22/ 0,09; 0,18	6,5/14,6*	10,3/17,3	nie
NORDIC-Bif	bardziej skuteczny	różne	kliniczny (MACE)	6 miesięcy	206/207	3,3; 2,6/ 3,3; 2,6	17,5; 6,4/ 18,0; 6,0	0,10; 0,20/ 0,02; 0,04	1,9/1,9	3,4/2,9	nie
NORDIC-Bif-2	brak	<i>crush</i> vs <i>culotte</i>	kliniczny (MACE)	6 miesięcy	209/215	3,1; 2,8/ 3,0; 2,8 (<i>crush</i> vs <i>culotte</i>)	17,4; 7,3/ 17,4; 7,5 (<i>crush</i> vs <i>culotte</i>)	0,17; 0,21/ 0,12; 0,19 (<i>crush</i> vs <i>culotte</i>)	2,4/2,8 (<i>crush</i> vs <i>culotte</i>)	4,3/3,7 (<i>crush</i> vs <i>culotte</i>)	nie
SIRIUS-Bif	badanie pilotażowe	różne	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	63/23	2,6/2,6 ^a	10,8/12,2 ^a	0,28; 0,50/ 0,14; 0,37	19,0/13,6 ^b	5,7; 21,8/ 4,8; 14,2	brak

^aWartości średnicy i długości zwężenia podano dla naczyń głównego. ^bPodano wartość dla TLR, gdy nieznane TVR. * $p < 0,05$

^aThe values of lesion diameter and lesion length are shown for the main vessel. ^bThe value of TLR is shown if TVR is not available. * $p < 0,05$

Tabela 8. Badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność DES w zwężeniu pnia lewej tętnicy wieńcowej. W większości badań porównywano DES z CABG. W badaniu ISAR-LEFT MAIN porównywano skuteczność dwóch różnych rodzajów DES. Badanie LE-MANS porównywało zmianę EF w obserwacji 12-miesięcznej w grupie chorych poddanych PCI z DES vs CABG

Table 8. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of DES in patients with left main disease. Most studies compared DES implantation to CABG. The ISAR-LEFT MAIN trial compared the efficacy of two different DES types. In the LE-MANS study, change in the left ventricle EF at 12 months was compared between PCI and CABG groups

Badanie	Rodzaj testu	DES	Grupa kontrolna	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa DES/ grupa kontrolna)	Zgon z wszystkich przyczyn [%] (grupa DES/ grupa kontrolna)	Zawát serca [%] (grupa DES/ grupa kontrolna)	TVR [%] (grupa DES/ grupa kontrolna)	Wynik pierwszego punktu końcowego (grupa DES/ grupa kontrolna)	Osiągnięcie pierwszego punktu końcowego
Boudriot i wsp.	nie mniej skuteczny	Cypher	CABG	kliniczny (MACE)	1 rok	83/84	2,4/4,8	2,4/3,6*	13,3/6,0*	18,1/14,3	nie
ISAR-LEFT MAIN	nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	kliniczny (MACE)	1 rok	302/305	5,0/6,6	5,0/4,6	6,5/7,8a (TLR)	13,6/15,8*	tak
LE-MANS	bardziej skuteczny	DES/BMS	CABG	zastępczy (zmiana EF%)	1 rok	52/53	1,9/7,5	1,9/5,7	9,6/9,4 ^a (TVF)	3,3/0,5*	tak
SYNTAX	nie mniej skuteczny	Taxus	CABG	kliniczny (MACCE)	1 rok	357/348	4,2/4,4	4,3/4,1	12,0/6,7*	15,8/13,6	tak

^aPodano wartość dla TLR/TVF, gdy nie jest znane TVR. * $p < 0,05$

^aThe value of TLR/TVF is shown if TVR is not available. * $p < 0,05$

Tabela 9. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność DES w przewlekle niedrożnych tętnicach wieńcowych. Z analizowanych 4 badań klinicznych przeprowadzonych wśród 575 chorych wszystkie osiągnęły swój pierwszorzędowy punkt końcowy. Badanie PACTO jako jedyne oceniło pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy

Table 9. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of DES in patients with chronic total occlusions. All analyzed trials among 575 patients achieved their primary endpoints. Only the PACTO trial evaluated the primary clinical endpoint

Badanie	Rodzaj testu	DES	Grupa kontrolna	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa DES/grupa kontrolna)	Średnica naczyń [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Długość zwężenia [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	TVR [%] (grupa DES/grupa kontrolna)	Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego (grupa DES/grupa kontrolna)	Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego
GISSOC II-GISE	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (MLD w segm.)	8 miesięcy	78/74	2,62/2,65	15,3/15,5	-0,06/1,11*	14,9/44,9* (2 lata)	1,98/0,98*	tak
PACTO	bardziej skuteczny	Taxus	BMS	kliniczny (MACE)	1 rok	48/48	2,57/2,65	18/16	0,19/1,21*	brak	12,5/47,9*	tak
PRISON II	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (restenoza binarna w segm.)	6 miesięcy	100/100	2,5/2,6	16,0/16,3	brak	4/19*	11/41*	tak
SCANDSTENT	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (MLD w segm.)	6 miesięcy	64/63	2,92/2,91	27,5/22,8	-0,05/0,99*	5/35*	2,49/1,46*	tak

* $p < 0,05$

nych z randomizacją u chorych z przewlekle niedrożnymi tętnicami wieńcowymi.

3.1.7. Pomosty naczyniowe

Dotychczas ogłoszono wyniki 2 badań klinicznych z randomizacją porównujących DES vs BMS w rewaskularyzacji pomostów naczyniowych. Badanie RRISC jako pierwsze wykazało istotnie mniejszą częstość restenozy dla stentu Cypher w obserwacji 6-miesięcznej [137]. Mimo to po 3 latach obserwacji śmiertelność w grupie DES wyniosła 29% w porównaniu z 0% w grupie BMS, przy braku różnicy w częstości TVR (DELAYED RRISC) [138]. Z kolei w badaniu SOS obserwowano istotnie mniejszą restenozę dla stentu Taxus przy braku jakiegokolwiek różnicy w śmiertelności w porównaniu z BMS po 3 latach obserwacji [139]. Również wyniki mniejszych rejestrów wskazują na brak podwyższonego ryzyka zgonu i zawału serca przy istotnym zmniejszeniu TVR po implantacji DES [140–143]. Na rozszerzenie wskazań do zastosowania DES w pomostach naczyniowych musimy jednak poczekać do momentu uzyskania wyników dużych badań klinicznych z randomizacją z obserwacją długoterminową.

Stanowisko nr 8 Grupy Ekspertów AISN: Badania porównujące zastosowanie DES vs BMS w rewaskularyzacji pomostów naczyniowych wskazują na zmniejszenie częstości restenozy i TVR dla stentów Cypher i Taxus. Należy jednak pamiętać o ograniczonej liczbie badań z randomizacją obejmujących niewielką grupę pacjentów oraz o niepewnych parametrach bezpieczeństwa DES w tej grupie chorych. W podsumowaniu AISN nie wyklucza ostrożnego stosowania DES, których skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych z randomizacją u chorych z pomostami naczyniowymi.

3.1.8. Choroba wielonaczyniowa

W metaanalizach badań klinicznych z randomizacją porównujących DES vs CABG w chorobie wielonaczyniowej leczenie kardiochirurgiczne związane było ze zmniejszeniem częstości ponownych rewaskularyzacji przy braku wydłużenia przeżycia lub przy umiarkowanym wydłużeniu (najczęściej u chorych > 65. roku życia lub z cukrzycą) [144]. W jedynym z przeprowadzonych dotychczas badań (MASS II) porównujących leczenie zachowawcze vs PCI vs CABG w chorobie wielonaczyniowej częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (śmiertelność, zawał serca, nawrót dławicy wymagający ponownej rewaskularyzacji) była istotnie niższa u chorych leczonych kardiochirurgicznie (21%) w porównaniu z PCI (33%) i farmakoterapią (36%) po 5 latach obserwacji [145].

Największym badaniem klinicznym z randomizacją porównującym skuteczność DES vs CABG u 1800 chorych z chorobą wielonaczyniową i/lub zwężeniem pnia było badanie SYNTAX [124]. W obserwacji 12-miesięcznej 12,4% chorych w grupie CABG i 17,8% w grupie PCI osiągnęło

pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy ($p = 0,002$) złożony ze zgonu (3,5% vs 4,4%; $p = 0,37$), zawału serca (3,3% vs 4,8%; $p = 0,11$), incydentów mózgowo-naczyniowych (2,2% vs 0,6%; $p = 0,003$) lub ponownej rewaskularyzacji (5,9% vs 13,5%; $p = 0,001$). Podobnie CABG okazało się skuteczniejsze pod względem częstości występowania złożonego punktu końcowego w obserwacji 2-letniej (16,3% vs 23,4%; $p < 0,001$) [127]. Reasumując – PCI z implantacją DES nie spełniło określonych wcześniej kryteriów „nie mniejszej” skuteczności głównie za sprawą większej TVR w porównaniu z CABG. Operacja CABG daje lepsze wyniki odległe dla umiarkowanej i wysokiej punktacji w skali SYNTAX (> 22) – 80% wszystkich chorych z chorobą trójnaczyńową – zarówno po roku, jak i po 2 latach obserwacji. Tym samym rewaskularyzacja chirurgiczna z klasą zaleceń Ia pozostaje zalecaną strategią postępowania u chorych z chorobą wielonaczyniową [127]. Pomimo to w grupie pacjentów z chorobą wielonaczyniową i z niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22) PCI dawało podobne wyniki odległe jak CABG pod względem pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Dlatego u pacjentów z chorobą trójnaczyńową poddającą się rewaskularyzacji przezskórnej i niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22) PCI ma klasę zaleceń IIa [127].

Stanowisko nr 9 Grupy Ekspertów AISN: W podsumowaniu AISN dopuszcza możliwość zabiegu PCI z implantacją DES lub BMS jako alternatywy dla CABG u pacjentów z chorobą wielonaczyniową i niską punktacją w skali SYNTAX (≤ 22), z uwzględnieniem zwężenia w początkowym odcinku gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. Pacjenci z wyższą punktacją w skali SYNTAX (> 22) mogą być kierowni na zabiegi PCI pod warunkiem podwyższonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych dla leczenia operacyjnego (CABG). Decyzje w tej grupie pacjentów powinny być zawsze podejmowane w ramach współpracy kardiologa, kardiologa interwencyjnego i kardiochirurga (HEART TEAM), po odpowiednim poinformowaniu pacjenta. Optymalnymi kandydatami do PCI są pacjenci z chorobą wielonaczyniową, u których możliwa jest pełna rewaskularyzacja wszystkich istotnych czynnościowo zwężeń.

3.1.9. Cukrzyca

Z uwagi na większą częstość restenozy i gorsze rokowanie odległe zabiegi PCI u chorych na cukrzycę stanowią największe wyzwanie [146–148]. Szczególnie niekorzystne rokowanie (częstość zgonu, zawału serca, TVR) przypisuje się chorym z cukrzycą insulinozależną [149]. W tabeli 10. przedstawiono badania kliniczne z randomizacją porównujące DES vs BMS oraz różne rodzaje DES u chorych na cukrzycę [37, 48, 65, 150–156]. Wszystkie z przedstawionych badań zostały zaprojektowane jako badania z zastępczym punktem końcowym (badanie ENDEAVOR-IV DIABETIC stanowi retrospektywną analizę badania z randomizacją z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym).

Tabela 10. Zestawienie 10 badań klinicznych z randomizacją porównujących DES vs BMS oraz różne rodzaje DES u chorych z cukrzycą. Wszystkie badania miały pierwszorzędkowy zastępczy punkt końcowy. Wyniki wskazują na przewagę DES nad BMS pod względem analizowanych parametrów skuteczności. W badaniach DECODE, DESSERT, DIABETES i SCORPIUS obserwowano istotne zmniejszenie występowania pierwszorzędkowego punktu końcowego (późna utrata światła w segmencie) dla stentów Cypher w porównaniu z BMS w obserwacji 6–9-miesięcznej. Również zastosowanie stentu Cypher wiązało się z mniejszą utratą światła w segmencie w porównaniu ze stentem Taxus w badaniach DES-DIABETES, DiabeDES i ISAR-DIABETES. W badaniu DiabeDES III wykazano istotnie mniejszą utratę światła w stencie dla Cypher vs Endeavor w obserwacji 10-miesięcznej

Table 10. Randomized clinical trials comparing the efficacy of different DES types and DES vs. BMS in patients with diabetes. All trials had the primary surrogate endpoint. The results indicate the superiority of DES over BMS with respect to efficacy parameters. The DECODE, DESSERT, DIABETES and SCORPIUS trials showed a significant decrease in the incidence of the primary endpoint (late lumen loss) at 6–9 months for Cypher compared to BMS. Similarly, the DES-DIABETES, DiabeDES and ISAR-DIABETES trials demonstrated smaller in-segment late lumen loss for Cypher compared to Taxus stent. The DiabeDES III trial showed significantly smaller late lumen loss at 10 months for Cypher compared to Endeavor stent

Badanie	Rodzaj testu	DES	Grupa kontrolna	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszorzędkowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa DES/grupa kontrolna)	Średnica naczyń [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Długość zwężenia [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	TVR [%] (grupa DES/grupa kontrolna)	Wynik pierwszorzędkowego punktu końcowego (grupa DES/grupa kontrolna)	Osiągnięcie pierwszorzędkowego punktu końcowego
DECODE	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (utrata światła w stencie)	6 miesięcy	54/29	2,5/2,5	15,1/15,0	0,23/1,1*	9,3/27,6**a	0,23/1,1*	tak
DES-DIABETES	nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	zastępczy (restenoza w segm.)	6 miesięcy	200/200	2,8/2,8	27,2/25,8	brak danych	7,5/2,0**a	20,8/4,0*	tak
DESSERT	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	75/75	2,65/2,67	14,7/15,1	0,14/0,96*	5,9/30**a	0,14/0,96*	tak
DiabeDES	nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	zastępczy (utrata światła w stencie)	8 miesięcy	77/76	2,70/2,78	17,7/19,4	0,44/0,23*	11,8/6,5	0,44/0,23*	tak
DiabeDES III	nie mniej skuteczny	Endeavor	Cypher	zastępczy (utrata światła w stencie)	10 miesięcy	63/64	brak danych	brak danych	0,74/0,14*	brak danych	0,74/0,14*	tak
DIABETES	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (utrata światła w segm.)	9 miesięcy	80/80	2,33/2,35	14,6/15,3	brak danych	7,3/31,3**a	0,06/0,47*	tak
ENDEAVOR-IV Diabetic RCT	nie mniej skuteczny	Endeavor	Taxus	kliniczny (TVF)	12 miesięcy	241/236	2,68/2,66	12,9/14,0*	0,81/0,56	8,6/9,4	8,6/10,8	tak

Tabela 10. cd.
Table 10. cont.

Badanie	Rodzaj testu	DES	Grupa kontrolna	Pierwszy-rzędowy punkt końcowy	Okres oceny pierwszo-rzędowego punktu końcowego	Liczba pacjentów (grupa DES/grupa kontrolna)	Średnica naczyń [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Długość zwężenia [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	Utrata światła w stencie [mm] (grupa DES/grupa kontrolna)	TVR [%] (grupa DES/grupa kontrolna)	Wynik pierwszo-rzędowego punktu końcowego (grupa DES/grupa kontrolna)	Osiągnięcie pierwszo-rzędowego punktu końcowego
ISAR-DIABETES	nie mniej skuteczny	Taxus	Cypher	zastępczy (utrata światła w segm.)	6 miesięcy	125/125	2,75/2,70	12,4/13,8	0,46/0,19*	12,0/6,4a	0,67/0,43*	tak
SCORPIUS	bardziej skuteczny	Cypher	BMS	zastępczy (utrata światła w segm.)	8 miesięcy	98/102	2,54/2,66	11,2/11,5	0,22/0,99*	5,3/21,1 ^a	0,17/0,75*	tak
SPIRIT-V Diabetic RCT	nie mniej skuteczny	Xience-V/Promus (ewerolimus)	Taxus-Liberté	zastępczy (utrata światła w stencie)	9 miesięcy	218/106	2,7/2,8	17,7/18,9	0,19/0,39*	12,1/7,7	0,19/0,39*	tak

^aPodano wartość dla TLR, gdy nie jest znane TVR. * $p < 0,05$

^aThe value of TLR is shown if TVR is not available. * $p < 0,05$

Tabela 11. zawiera wyniki 2 dużych metaanaliz potwierdzających większą skuteczność DES (Cypher, Taxus) w porównaniu z BMS u chorych na cukrzycę [157]. Na uwagę zasługuje rejestr MDACR, w którym obserwowano istotnie mniejszą częstość występowania zgonów, zawałów serca i ponownej rewaskularyzacji w grupie DES vs BMS po 3 latach obserwacji [158]. W metaanalizie uwzględniającej 3852 chorych nie wykazano istotnej różnicy w śmiertelności w grupach DES vs BMS w przypadku przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej ≥ 6 miesięcy dla DES [159]. Podobnie w rejestrze SCAAR obejmującym 19 004 chorych nie obserwowano różnic w śmiertelności pomiędzy różnymi rodzajami DES (Cypher, Taxus i Endeavor) [160]. W aktualnych wytycznych postępowania ESC zastosowanie DES w celu zmniejszenia restenozy i TVR u chorych na cukrzycę ma klasę zaleceń Ia [127].

We wszystkich badaniach klinicznych z randomizacją porównujących PCI z DES vs CABG u chorych na cukrzycę obserwowano większą częstość TVR po PCI [144]. W subanalizie badania SYNTAX chorzy na cukrzycę leczeni PCI z implantacją DES mieli 2-krotnie większą częstość MACCE po roku obserwacji w porównaniu z grupą CABG (różnica

Tabela 11. Częstość ponownej rewaskularyzacji tego samego zwężenia (ang. *target lesion revascularization – TLR*) po 12 miesiącach obserwacji od implantacji DES u chorych z cukrzycą. Metaanaliza dotycząca stentu Cypher obejmująca badania RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS i C-SIRIUS, DIABETES i DECODE na 627 chorych. Metaanaliza dotycząca stentu Taxus przeprowadzona na podstawie badań TAXUS-II, -IV, -V i -VI oraz późniejszej analizy 4-letnich wyników badania TAXUS-I (odpowiednio u 814 i 827 chorych). Analiza osób z cukrzycą insulinozależną obejmuje odpowiednio 152 i 256 pacjentów **Table 11.** The incidence of target lesion revascularization (TLR) at 12 months after DES implantation in diabetic patients. The meta-analysis of Cypher stent was based on RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, DIABETES and DECODE trials among 627 patients. The meta-analysis of Taxus stent was based on TAXUS II, -IV, -V i -VI trials and the latter analysis of 4-year results of TAXUS-I trial (814 and 827 patients, respectively). The analysis of the insulin-dependent diabetes was performed on 152 and 256 patients, respectively

Częstość TLR	Metaanaliza Cypher		Metaanaliza Taxus	
	BMS	Cypher	BMS	Taxus
wszyscy chorzy z cukrzycą	24,8%	7,9%*	20,5%	8,0%*
chorzy z cukrzycą insulinozależną	25,9%	13,9%	19,1%	7,5%*

* $p < 0,05$

głównie spowodowana przez zwiększenie TVR) [124]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu CARDia, w którym randomizacja do CABG dawała taką samą częstość złożonego punktu końcowego (zgon, niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu) przy mniejszej TVR (2,0% vs 11,8%; $p < 0,001$) w porównaniu z PCI z implantacją DES lub BMS [161]. W aktualnych wytycznych postępowania ESC rewaskularyzacja chirurgiczna jest preferowaną metodą postępowania u pacjentów z cukrzycą i zaawansowaną chorobą wieńcową, w tym szczególnie z chorobą wielonaczyniową (klasa zaleceń IIa) [127].

Stanowisko nr 10 Grupy Ekspertów AISN: W badaniach porównujących zastosowanie DES vs BMS u chorych na cukrzycę pierwszorzędowe punkty końcowe zostały osiągnięte dla stentów Cypher, Endeavor, Taxus i Xience-V/Pro-mus, co potwierdza przewagę DES nad BMS w tej grupie chorych. W podsumowaniu AISN zaleca stosowanie DES u chorych na cukrzycę pod warunkiem przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez okres ≥ 6 miesięcy od implantacji stentu. Badania z zastępczym punktem końcowym sugerują większą skuteczność DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm).

3.2. Rodzaje leków antyproliferacyjnych stosowanych w DES

3.2.1. Sirolimus i jego pochodne

Sirolimus należy do grupy antybiotyków makrolidowych i jest znany jako lek immunosupresyjny zapobiegający odrzucaniu organów. Jako inhibitor syntezy DNA zapobiega proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich oraz wzrostowi neointymy naczyń krwionośnych. Mechanizm działania sirolimusu polega na zahamowaniu szlaku białka mTOR poprzez związanie się z wewnątrzkomórkowym receptorem FKBP12. W rezultacie dochodzi do zwiększenia stężenia inhibitora kinazy zależnej od cyklin (p27kip1), zahamowania fosforylacji białka retinoblastoma (pRb) i zatrzymania podziału komórkowego w fazie G1/S cyklu komórkowego. Ponadto poprzez zahamowanie interleukiny 2 i zmniejszenie liczby limfocytów T i B sirolimus wywiera działanie przeciwzapalne. Z czasem zastosowanie w zapobieganiu restenozie w DES znalazły pochodne sirolimusu, takie jak: zotarolimus, ewerolimus czy biolimus (ryc. 1).

3.2.2. Paklitaksel

Paklitaksel należy do alkaloidów i został wyizolowany z kory cisa zachodniego (*Taxus brevifolia*). W przeciwieństwie do grupy pochodnych sirolimusu hamuje podział komórki w fazach G0/G1 i G2/M cyklu komórkowego. Działanie antyproliferacyjne paklitakselu polega na stabilizacji mikrotubuli, co skutkuje ich nagromadzeniem i zahamowaniem cyklu komórkowego w fazie mitozy. Z powodu silnych właściwości lipofilnych i łatwego przenikania przez błony komórkowe

paklitaksel charakteryzuje się dużą dystrybucją tkankową i przedłużonym czasem działania (ryc. 2).

3.3. Bezpieczeństwo

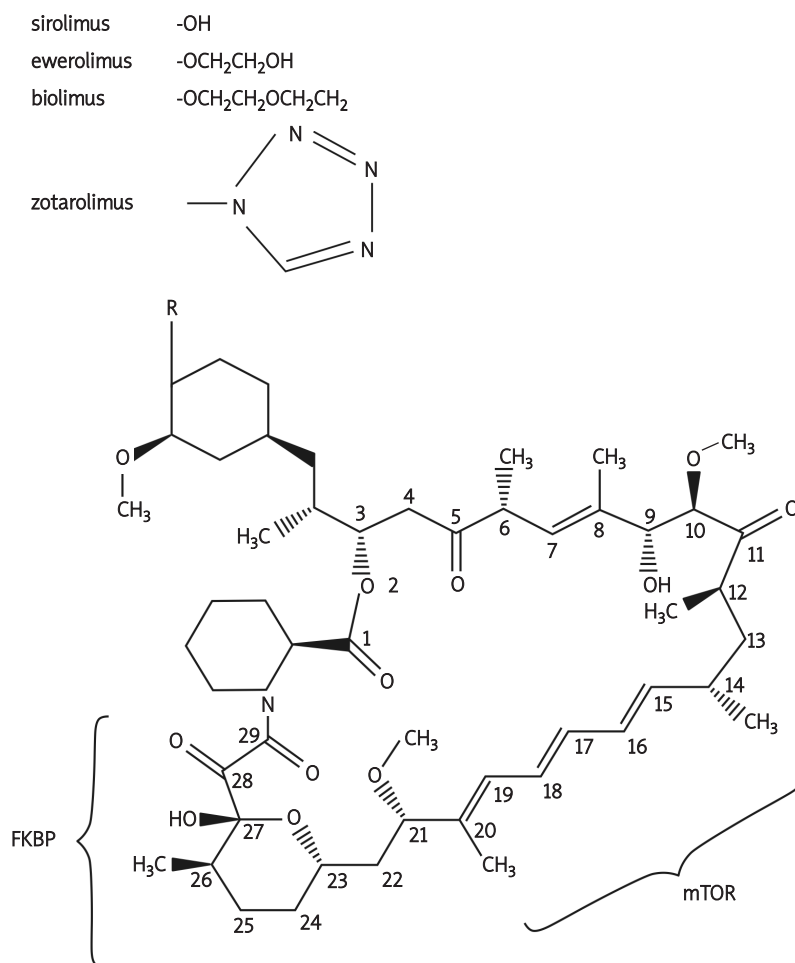
Tabela 12. przedstawia metaanalizę większości dostępnych badań z randomizacją i rejestrów porównujących parametry bezpieczeństwa DES (Cypher, Taxus) i BMS [162]. W badaniach z randomizacją zastosowanie DES wiązało się z porównywalną śmiertelnością i liczbą zawałów serca przy istotnie mniejszej częstości ponownej TVR w porównaniu z BMS. Wyniki rejestrów podkreślały przewagę DES nad BMS pod względem zmniejszenia liczby zgonów i zawałów serca. W związku z tym należy przypomnieć, że restenoza w stencie nie zawsze przebiega łagodnie i w ok. 10% przypadków może prowadzić do zawału serca [163–165]. Z tego powodu zmniejszenie częstości restenozy może częściowo wyjaśniać tendencję do mniejszej śmiertelności dla DES. Reasumując, należy uznać, że zastosowanie DES nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu z BMS.

Analiza 1217 chorych po implantacji stentu Endeavor wykazała istotne zmniejszenie częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca (3,5%) po 3 latach obserwacji w porównaniu z BMS (6,6%). Całkowita śmiertelność wyniosła 3,1% w grupie stentu Endeavor i 4,5% w grupie BMS [166]. Obecnie brakuje badań klinicznych z randomizacją z oceną pierwszorzędowych punktów końcowych bezpieczeństwa dla DES I i II generacji.

3.4. Zakrzepica w stencie

Zakrzepica w stencie (ang. *stent thrombosis* – ST) stanowi jedno z najgroźniejszych powikłań po implantacji DES, które najczęściej przebiega w postaci zawału serca i w 30–40% może prowadzić do zgonu sercowo-naczyniowego [167, 168]. Tabela 13. przedstawia międzynarodową i ujednoliconą definicję ST wg kryteriów ARC (*Academic Research Consortium*) [169]. Uważa się, że do najsilniejszych czynników ryzyka zakrzepicy w DES należą: przedwczesne odstawienie podwójnej terapii przeciwplatekowej, niedopięnięcie stentu, obecność choroby nowotworowej, pośrednie (50–70%) zmiany miażdżycowe położone proksymalnie i dystalnie do implantowanego stentu, przepływ TIMI < 3 po PCI, niepokryta stentem dysekcja, zwężenie na rozwidleniu, frakcja wyrzutowa lewej komory $< 30\%$, choroba tętnic obwodowych, młodszy wiek oraz reakcja zapalna na lek antyproliferacyjny lub polimer [170].

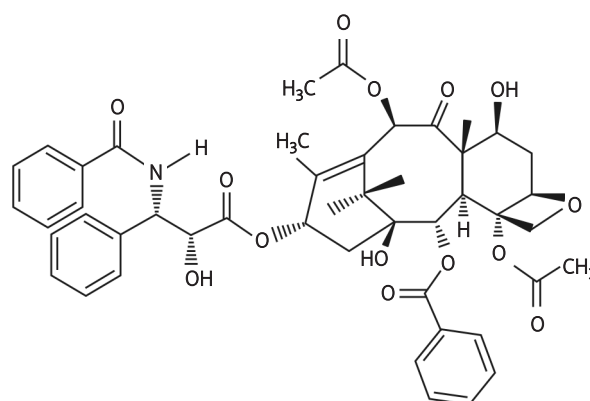
Pierwsze dane na temat ryzyka ST w DES pochodzą z badania BASKET-LATE, w którym odnotowano dwukrotnie większą częstość późnej i bardzo późnej zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS (2,6% vs 1,3%) [171]. Mimo to, po uwzględnieniu pierwszych 4 tygodni od implantacji stentu, liczba zgonów i zawałów serca w grupach DES i BMS była porównywalna. Wyniki innych badań również wskazują na nieznacznie rzadsze występowanie



Ryc. 1. Struktura chemiczna sirolimusu i jego pochodnych w zależności od podstawnika -R grupy makrocyklicznych laktonów. Na rycinie przedstawiono miejsca wiążące białka FKBP12 i mTOR

Fig. 1. The chemical structure of sirolimus and its derivatives depending on the macrocyclic lactone group. The binding sites of FKBP12 and mTOR proteins are shown

wczesnej i częstsze później zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS [172, 173]. W badaniu BASKET-PROVE, w którym oceniano bezpieczeństwo DES w tętnicach o dużej średnicy, nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania zgonów, zawałów serca i zakrzepicy w DES (Cypher i Xience V) w porównaniu z BMS po 2 latach obserwacji [21]. Tabela 14. zawiera zestawienie najważniejszych metaanaliz, które nie wykazały istotnej różnicy w występowaniu ST dla stentów Cypher, Taxus i Endeavor w porównaniu z BMS po 3 oraz 4 latach obserwacji [166, 168]. Reasumując – analiza badań klinicznych z randomizacją z ujednoliconą definicją ST wg kryteriów ARC wskazuje na podobne ryzyko zakrzepicy w DES w porównaniu z BMS (przynajmniej dla stentów Cypher, Taxus, Endeavor i Xience V/Promus). Należy jednak pamiętać, że powyższe wnioski obowiązują jedynie dla populacji chorych włączonych do badań klinicznych z randomizacją i mogą się znacznie różnić w przypadku zastosowania DES poza wskazaniami rejestracyjnymi [174].



Ryc. 2. Struktura chemiczna paklitakselu
Fig. 2. The chemical structure of paclitaxel

Nie dysponujemy jeszcze długoterminowymi obserwacjami dla porównania częstości występowania zakrzepicy w różnych rodzajach DES. W badaniach SPIRIT-II,

Tabela 12. Metaanaliza badań z randomizacją i rejestrów porównująca DES (Cypher, Taxus) vs BMS pod względem parametrów bezpieczeństwa i skuteczności (śmiertelność, zawał serca, TVR). Podane wartości opisują ryzyko względne (RR) po implantacji DES w porównaniu z BMS, tzn. wartość liczbowa poniżej 1,0 oznacza przewagę DES nad BMS. Dane z badań z randomizacją wskazują na nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej śmiertelności i liczby zawałów serca (zmniejszenie RR odpowiednio o 3% i 6%) oraz istotne zmniejszenie częstości TVR (zmniejszenie RR o 55%) dla DES. Dane z rejestrów opisują przewagę DES nad BMS pod względem wszystkich 3 parametrów klinicznych – istotne zmniejszenie śmiertelności o 20%, zawałów serca o 11% i TVR o 47%. Wyniki dotyczą okresu obserwacji 3–4 lat

Table 12. The meta-analysis of randomized clinical trials and registries comparing the safety and efficacy (mortality, myocardial infarction, TVR) of DES (Cypher, Taxus) vs. BMS. The presented values show the relative risk (RR) after DES vs. BMS implantation, i.e. the value below 1,0 indicates the superiority of DES over BMS. Data from randomized clinical trials show a nonsignificant trend towards less mortality and myocardial infarction (3% and 6% decrease in the RR, respectively), and a significant decrease in TVR (55% decrease in the RR) for DES. Data from registries demonstrate the superiority of DES over BMS with respect to all 3 parameters – significant decrease in mortality, myocardial infarction and TVR by 20%, 11%, and 47%, respectively. The follow-up period was 3-4 years

	Śmiertelność	Zawał serca	TVR
Badania z randomizacją	21 badań 8867 chorych RR 0,97	20 badań 8850 chorych 0,94	16 badań 7291 chorych 0,45*
Rejestry	28 badań 161 232 chorych 0,80*	24 badania 129 955 chorych 0,89*	17 badań 73 819 chorych 0,53*

* $p < 0,05$

SPIRIT-III i COMPARE odnotowano rzadsze występowanie ST dla stentów Xience V w porównaniu ze stentami Taxus w obserwacji 2-letniej (odpowiednio 0,9% vs 1,4%, 1,3% vs 1,7% oraz 0,9% vs 3,9%) [175–177]. Podobnie metaanaliza obejmująca 6788 chorych włączonych do badań SPIRIT-II, SPIRIT-III, SPIRIT-IV i COMPARE wykazała istotnie mniejszą częstość pewnej i prawdopodobnej ST dla stentów Xience V w porównaniu ze stentami Taxus po 12 miesiącach obserwacji (istotne zmniejszenie ST o 65%) [178]. Z kolei w badaniach porównujących stenty Xience V i Cypher – EXCELLENT, ISAR TEST-4 i SORT OUT IV – nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu pewnej i prawdopodobnej zakrzep-

Tabela 13. Międzynarodowa definicja zakrzepicy w stencie (ST) wg czasu i prawdopodobieństwa występowania na podstawie kryteriów ARC (Academic Research Consortium)

Table 13. Definition of stent thrombosis (ST) according to timing and probability of occurrence based on the Academic Research Consortium (ARC) criteria

Kryteria czasowe zakrzepicy w stencie	
wczesna ST	0–30 dni
ostra ST	0–24 godz.
podostra ST	> 24 godz. – 30 dni
późna ST	> 30 dni – 1 roku
bardzo późna ST	> 1 roku
Prawdopodobieństwo zakrzepicy w stencie	
pewna ST	potwierdzona angiograficznie: – przepływ TIMI 0 z brakiem przepływu w miejscu implantowanego stentu – przepływ TIMI 1–3 w miejscu implantowanego stentu z cechami tworzenia skrzepliny i objawami klinicznymi lub EKG lub enzymatycznymi ostrego zespołu wieńcowego
	potwierdzona patomorfologicznie: – obecność skrzepliny w trombektomii lub badaniu autopsyjnym
prawdopodobna ST	zgon z nieznanymi przyczyn < 30 dni od implantacji stentu zawał serca z obszaru ukrwienia stentowanej tętnicy bez innej znanej przyczyny
możliwa ST	zgon z nieznanymi przyczyn \geq 30 dni od implantacji stentu

* $p < 0,05$

picy odpowiednio w obserwacji 12-, 24- i 9-miesięcznej [67, 68, 76]. Co ciekawe, w badaniu ZEST stenty Cypher okazały się bardziej bezpieczne pod względem ST zarówno od stentów Taxus, jak i Endeavor po 12 miesiącach obserwacji (0% vs 0,8% vs 0,7%) [61].

Częstość ST po implantacji DES poza wskazaniami rejestracyjnymi można w przybliżeniu określić na podstawie rejestrów klinicznych. W rejestrze Bern/Rotterdam, obejmującym 8146 chorych ze złożoną anatomią zwężzeń, odnotowano 0,6% pewnych (udokumentowanych angiograficznie) przypadków późnej i bardzo późnej zakrzepicy w DES na rok [179]. Podobne wyniki, z częstością ST 1,8% na 3 lata, uzyskali autorzy rejestru obejmującego 5342 chorych [180]. Wadą wspomnianych obserwacji jest brak grupy kontrolnej, którą w przypadku zastosowania DES poza wskazaniami rejestracyjnymi powinni stanowić chorzy po CABG [181, 182]. Dotychczas jedyne takie porównanie przeprowadzono w badaniu SYNTAX, w którym częstość ST (3,3%) po implantacji DES była niemal identyczna jak objawowej okluzji pomostów naczyniowych (3,4%) u chorych po CABG w obserwacji 12-miesięcznej [124]. Pomimo to po 2 latach

Tabela 14. Częstość pewnej i prawdopodobnej wg kryteriów ARC zakrzepicy w DES po 4 (Cypher i Taxus) i 3 latach (Endeavor) obserwacji w porównaniu z BMS. Dane dla stentu Cypher pochodzą z metaanalizy badań: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS i C-SIRIUS. Dane dla stentu Taxus opracowano na podstawie metaanalizy badań: TAXUS-I, -II, -IV i -V. Metaanaliza poświęcona stentowi Endeavor opiera się na badaniach: ENDEAVOR-I, -II, -II-CA, -III, -IV i -E-PK. Jak widać, nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości ST pomiędzy DES a BMS po 3 i 4 latach obserwacji od implantacji stentu

Table 14. The incidence of definite and probable DES stent thrombosis at 4 (Cypher and Taxus) and 3 years (Endeavor) of follow-up in comparison to BMS. The meta-analysis of Cypher stent was based on RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS and C-SIRIUS trials. The meta-analysis of Taxus stent was based on TAXUS-I, -II, -IV and -V trials. The meta-analysis of Endeavor stent was based on ENDEAVOR-I, -II, -II-CA, -III, -IV and -E-PK trials. There were no differences in the incidence of stent thrombosis between DES and BMS at 3 and 4 years after stent implantation

Cypher		Taxus		Endeavor	
stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Cypher (DES)	stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Taxus (DES)	stent metalowy o tej samej konstrukcji (BMS)	Endeavor (DES)
1,7% (n = 870)	1,5% (n = 878)	1,4% (n = 1397)	1,8% (n = 1400)	1,5% (n = 596)	0,7% (n = 2132)

obserwacji w grupie DES odnotowano istotnie większy przyrost liczby zawałów serca w porównaniu z CABG (1,2% vs 0,1%), co może sugerować podwyższone ryzyko późnej ST dla wskazań pozarejestracyjnych DES [183]. Z kolei w badaniu CARDia, do którego włączono 510 chorych na cukrzycę, nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego bezpieczeństwa (zgon, udar mózgu i zawał serca) w grupach DES vs CABG w obserwacji 12-miesięcznej [161]. Z pewnością jeszcze więcej na temat występowania zakrzepicy w DES poza wskazaniami rejestracyjnymi dowiemy się po ogłoszeniu wyników badania FREEDOM z pierwszorzędowym klinicznym punktem bezpieczeństwa (zgon z wszystkich przyczyn, niezakończony zgonem zawał serca i udar mózgu), do którego planuje się włączyć ok. 2000 chorych na cukrzycę.

3.5. Podwójne leczenie przeciwplateletowe

Aktualne wytyczne postępowania ESC rekomendują stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletowej (ang. *dual antiplatelet therapy* – DAPT) przez okres [127]:

- 6–12 miesięcy u chorych po implantacji DES w stabilnej chorobie wieńcowej,
- 1 roku u chorych z ostrym zespołem wieńcowym niezależnie od metody jego rewaskularyzacji (zalecany okres przyjmowania DAPT po ostrym zespole wieńcowym obowiązuje zarówno dla STEMI, NSTEMI, jak i niestabilnej choroby wieńcowej).

W przypadku konieczności przeprowadzenia planowego zabiegu operacyjnego u chorych po implantacji DES zaleca się jego wykonanie co najmniej 12 miesięcy od procedury PCI i rozpoczęcia DAPT (klasa zaleceń I), optymalnie w czasie leczenia kwasem acetylosalicylowym [184].

Ponadto zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania w migotaniu przedsionków, nie zaleca się stosowania DES u chorych stosujących leczenie przeciwzakrzepowe poza uzasadnionymi merytorycznie sytuacjami klinicznymi (np. długie zwężenie, mała średni-

ca tętnicy wieńcowej, cukrzyca), w których przewiduje się istotne korzyści w porównaniu z BMS [185]. Również w przypadku dużego ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED ≥ 3) DES nie powinny być stosowane. W tabeli 15. przedstawiono zalecany

Tabela 15. Okres dawkowania DAPT u chorych z migotaniem przedsionków po implantacji DES

Table 15. Timing of dual antiplatelet therapy (DAPT) following DES implantation in patients with atrial fibrillation

Sytuacja kliniczna	Rodzaj stentu	Zalecany okres dawkowania DAPT
elektywny zabieg PCI	DES	3 (DES uwalniający „olimus”: sirolimus, ewerolimus, takrolimus) do 6 miesięcy (DES uwalniający paklitaksel): potrójna terapia przeciwzakrzepowa antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kwas acetylosalicylowy ≤ 100 mg dziennie + kłopidogrel 75 mg dziennie
		do 12 miesięcy: antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kłopidogrel 75 mg dziennie (lub kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie)
		przewlekłe: sam antagonistą witaminy K (INR 2,0–3,0)
ostry zespół wieńcowy	DES	6 miesięcy: potrójna terapia przeciwzakrzepowa antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kwas acetylosalicylowy ≤ 100 mg dziennie + kłopidogrel 75 mg dziennie
		do 12 miesięcy: antagonistą witaminy K (INR 2,0–2,5) + kłopidogrel 75 mg dziennie (lub kwas acetylosalicylowy 100 mg dziennie)
		przewlekłe: sam antagonistą witaminy K (INR 2,0–3,0)

okres dawkowania DAPT u chorych z migotaniem przedsionków i wysokim lub umiarkowanym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych po implantacji DES. Według opinii ekspertów AISN zalecenia te są kontrowersyjne, ponieważ nie zostały oparte na dowodach wynikających z badań z randomizacją, a 12-miesięczne stosowanie DAPT po implantacji DES jest dość powszechnie uznane za najbardziej bezpieczny schemat leczenia.

Wytyczne postępowania opierają się głównie na wynikach badań obserwacyjnych i rejestrów, w których przedczesne (< 6 miesięcy) odstawienie DAPT należało do najsilniejszych niezależnych czynników predykcyjnych zakrzepicy w DES [186, 187]. Dotychczas nie dysponujemy jednak badaniami klinicznymi z randomizacją oceniającymi optymalny czas DAPT po implantacji DES. Dodatkowo istnieje sprzeczne dane na temat wpływu przedłużonej DAPT (> 6 miesięcy) na zmniejszenie częstości występowania zgonu, zawału serca i ST u chorych po implantacji DES. Średni czas pomiędzy odstawieniem DAPT a wystąpieniem ST w DES wynosi 9 dni dla pierwszych 6 miesięcy od PCI w porównaniu ze 104 dniami dla okresu > 6 miesięcy od PCI [187, 188]. Ponadto na uwagę zasługuje fakt, że jedynie u < 1% chorych, którzy odstawią DAPT, rozwinię się ST [189], podczas gdy zakrzepica w DES często występuje u chorych aktualnie leczonych DAPT [187]. Przykładem jest badanie Rotterdam-Bern, w którym 87% chorych z wczesną i 23% z późną zakrzepicą otrzymywało DAPT w czasie ST [179]. Również analizy dużych rejestrów oceniających korzyści z przedłużonej DAPT dają sprzeczne wyniki. Park i wsp. wykazali brak jakiegokolwiek wpływu DAPT > 12 miesięcy na występowanie ST u 2851 chorych po implantacji DES [190]. Z kolei w rejestrze TYCOON obserwowano istotnie mniejszą częstość wszystkich ST, w tym bardzo późnej ST, w grupie otrzymującej DAPT przez okres 24 vs 12 miesięcy (odpowiednio 0,4% vs 3% oraz 0% vs 2%) w obserwacji 4-letniej [191].

Obecnie realizowane są pierwsze badania kliniczne z randomizacją oceniające optymalny czas trwania DAPT po implantacji DES. Badania ISAR-SAFE i OPTIMIZE zostały zaprojektowane w celu porównania 12-miesięcznej vs 6-miesięcznej (ISAR-SAFE) lub 3-miesięcznej (OPTIMIZE) podwójnej terapii przeciwplateletowej (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) [192, 193]. Z kolei do badania DAPT planuje się włączyć ponad 20 000 chorych po implantacji BMS lub DES, którzy zostaną losowo przydzieleni do grupy 12-

Tabela 16. Dawkowanie leków przeciwplateletowych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Table 16. Antiplatelet treatment regimen in patients with acute coronary syndrome

	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
kłopidogrel	300–600 mg	75–150 mg
prasugrel	60 mg	10 mg
tikagrelor	180 mg	2 × 90 mg

lub 30-miesięcznego podwójnego leczenia przeciwplateletowego (kwas acetylosalicylowy + kłopidogrel) [194].

Wydaje się, że trudności z określeniem optymalnego czasu DAPT mogą się okazać nieaktualne z powodu wprowadzenia nowych leków przeciwplateletowych. Prasugrel jest silniejszym od tiklopidyny i kłopidogrelu inhibitorem receptora plateletowego P2Y₁₂ dla ADP, który osiąga swoje maksymalne działanie już po 60 min od podania doustnego w porównaniu z 2–6 godz. dla kłopidogrelu [195]. W badaniu TRITON–TIMI 38, obejmującym ponad 13 000 chorych z ostrym zespołem wieńcowym, zastosowanie prasugrelu było związane z istotnym zmniejszeniem częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca i udar mózgu) oraz ST w porównaniu z kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg) [196]. Redukcja liczby powikłań zakrzepowych w DES była jednak związana z podwyższonym ryzykiem dużych i śmiertelnych powikłań krwotocznych w grupie prasugrelu. Kolejnym nowym i obiecującym lekiem przeciwplateletowym jest tikagrelor, który jako odwracalny inhibitor receptora plateletowego P2Y₁₂ dla ADP istotnie zmniejszył występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udar mózgu) oraz częstość ST (1,3% vs 1,9%) w porównaniu z kłopidogrelem [197]. Co ciekawe, podanie tikagreloru wiązało się z mniejszym ryzykiem dużych krwawień związanych z CABG przy większym ryzyku dużych krwawień niezwiązanych z CABG [198]. Tabela 16. przedstawia schemat dawkowania leków przeciwplateletowych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Reasumując – istnieją pewne dane na temat korzyści ze stosowania DAPT przez okres pierwszych 6 miesięcy od implantacji DES [179]. Wydaje się jednak, że niektóre grupy chorych (duże ryzyko powikłań zakrzepowych, chorzy po implantacji DES I generacji, oporność na kłopidogrel) powinny otrzymywać przedłużone DAPT przez okres co najmniej 12 miesięcy od PCI pod warunkiem wyklucze-

Tabela 17. Względne przeciwwskazania do zastosowania DES

Table 17. Relative clinical contraindications to the use of DES

trudny do zebrania wywiad kliniczny, szczególnie w przebiegu stanów ostrych (STEMI lub wstrząs kardiogeny)
przewidywany brak współpracy ze strony chorego, włączając osoby z wieloma chorobami obciążającymi i stosujące politerapię farmakologiczną
operacja w trybie przyspieszonym wymagająca przerwania DAPT
podwyższone ryzyko powikłań krwotocznych
potwierdzone uczulenie na kwas acetylosalicylowy albo kłopidogrel, prasugrel lub tikagrelor
bezwzględne wskazanie do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego

Tabela 18. Charakterystyka dostępnych i zapowiadanych na rynku polskim DES. W tabeli podano zarówno liczbę wszystkich uwzględnionych w stanowisku AISN badań z randomizacją, jak i liczbę badań z randomizacją z pierwszorzędnym klinicznym punktem końcowym

Table 18. Characteristics of DES available or launched on the polish market. The table presents both the total number of all randomized clinical trials as well as the number of randomized clinical trials with the primary clinical endpoint

DES	Firma	Platforma stentu	Polimer/nośnik	Lek antyproliferacyjny	Liczba badań z randomizacją	Liczba badań z randomizacją z pierwszorzędnym klinicznym punktem końcowym
BioFreedom	Biosensors	BioFlex II	brak	biolimus A9	1	0
BioMatrix Flex	Biosensors/ Krauth-Invatec	S-Stent	biodegradowalny	biolimus A9	2	1
Cypher/Cypher Select/Cypher Select Plus	Cordis (J&J)	Bx-Velocity/ Select	niebiodegradowalny	sirolimus	60	21
Endeavor/ Endeavor Sprint	Medtronic	Driver (kobaltowo- chromowa)	niebiodegradowalny	zotarolimus	9	5
Luc-Chopin	Balton	Chopin	biodegradowalny	paklitaksel	0	0
Nevo	Cordis (J&J)	kobaltowo- chromowa	biodegradowalny	sirolimus	1	0
Nobori	Terumo	zmodyfikowany S-Stent	biodegradowalny	biolimus A9	2 (2 fazy)	0
Resolute	Medtronic	Driver (kobaltowo- chromowa)	niebiodegradowalny	zotarolimus	2	2
Taxus Express/ Taxus Liberté	Boston Scientific	Express/Liberté	niebiodegradowalny	paklitaksel	51	25
*TITAN-2	Hexacath	Helistent	brak	brak (tlenek azotku tytanu)	2	1
Xience V/Promus	Abbott/ Boston Scientific	Multi-Link Vision (kobaltowo- chromowa)	niebiodegradowalny	ewerolimus	11	6
Yukon	Translumina	Yukon/Yukon Choice	brak	sirolimus	2	0

*Dodatkowo w tabeli zamieszczono stent TITAN-2, który jako stent nieuwalnający leku antyproliferacyjnego został pokryty tlenkiem azotku tytanu
*Additionally, a non-drug-eluting TITAN-2 stent coated with titanium-nitride-oxide is included

nia podwyższonego ryzyka powikłań krwotocznych [127]. W ostatnim okresie dominuje pogląd, że (bardzo) późna ST w DES może wynikać z opóźnionej reakcji zapalnej na składowe kompleksu lek-polimer [199].

Stanowisko nr 11 Grupy Ekspertów AISN: Grupa ekspertów AISN zaleca stosowanie DAPT po implantacji DES w stabilnej chorobie wieńcowej przez okres co najmniej 6 miesięcy, a w wybranych grupach chorych, np. pacjenci po przebytych ostrym zespole wieńcowym, przez okres 12 miesięcy. Pacjenci wymagający stosowania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego mogą otrzymywać DAPT

i doustny antykoagulant zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 15., jednak z uwagi na brak wyników badań z randomizacją potwierdzających te schematy postępowania nie wyklucza się łącznego stosowania DAPT i leczenia doustnym antykoagulantem przez okres 12 miesięcy.

3.6. Wskazania do implantacji DES

Według wytycznych ESC, DES o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w badaniach klinicznych z randomizacją są rekomendowane w niemal wszystkich sytuacjach klinicznych i rodzajach zmian w tętnicach wieńcowych [127]. Do względnych przeciwwskazań zastosowania

Tabela 19. Zalecane DES (w kolejności alfabetycznej), które osiągnęły kliniczny lub zastępczy pierwszorzędowy punkt końcowy. Z wyjątkiem badań LEADERS i RESOLUTE-AC, skuteczność DES była oceniana wyłącznie w zwężeniach *de novo* tętnic natywnych. Na podstawie wytycznych ESC 2010 **Table 19.** *Recommended DES (in alphabetic order) that have achieved a primary clinical or surrogate angiographic endpoint. With the exception of LEADERS and RESOLUTE trials, efficacy was investigated in de novo lesions of native coronary arteries. Based on 2010 ESC guidelines*

DES	Lek	Badania
Wysoki poziom wiarygodności dowodów: skuteczność DES została potwierdzona w badaniach z randomizacją z pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym		
BioMatrix Flex (Biosensors)	biolimus A9	LEADERS
Cypher (Cordis/J&J)	sirolimus	SIRIUS
Endeavor (Medtronic)	zotarolimus	ENDEAVOR-II, -III i -IV
Resolute (Medtronic)	zotarolimus	RESOLUTE-AC
Taxus Liberté/ Element (Boston Scientific)	paklitaksel	TAXUS-IV i -V, PERSEUS-WH
Xience V (Abbott/Boston Scientific)	ewerolimus	SPIRIT-III i -IV
Umiarkowany poziom wiarygodności dowodów: skuteczność DES została potwierdzona w badaniach z randomizacją z pierwszorzędowym zastępczym punktem końcowym		
Nevo (Cordis/J&J)	sirolimus	NEVO RES I
Nobori (Terumo)	biolimus A9	NOBORI-I faza I i II
Yukon (Translumina)	sirolimus	ISAR-TEST

wania DES należy możliwość przedwczesnego odstawienia DAPT (tab. 17.).

Zastosowanie DES w szczególnych rodzajach zmian w tętnicach wieńcowych powinno być uzależnione od danej sytuacji klinicznej i charakterystyki pacjenta. W wybranych przypadkach STEMI zarówno stenty Cypher, jak i Taxus okazały się skuteczne (TYPHOON, HORIZONS-AMI, PASEO i ZEST-AMI) w obserwacji 2–4 letniej [200, 201]. Dotychczas nie dysponujemy badaniami z klinicznym punktem końcowym, które potwierdziłyby przewagę któregoś z DES w leczeniu rewaskularyzacyjnym chorych z cukrzycą lub zwężeniami w tętnicach o mniejszym kalibrze [159]. Badania z zastępczym punktem końcowym sugerują jednak większą skuteczność DES o silnym działaniu antyproliferacyjnym (LLL w stencie $\leq 0,2$ mm) [202].

3.7. Zalecane DES na podstawie badań klinicznych z randomizacją

Ocenia się, że do tej pory przeprowadzono ponad 100 badań z randomizacją dotyczących DES u ponad 60 000 chorych [127]. Mimo to długoterminowe obserwacje odle-

głe (≥ 5 lat) istnieją jedynie dla stentów Cypher, Taxus i Endeavor. Ponadto siła dowodów poszczególnych badań z randomizacją jest bardzo różna i zależy od wybranego punktu końcowego (kliniczny lub zastępczy) [203]. Należy podkreślić, że w przypadku DES nie obowiązuje efekt klasy – niektóre DES okazały się nieskuteczne i/lub szkodliwe.

Tabela 18. przedstawia większość dostępnych lub zapowiadanych na rynku polskim DES. Zwracają uwagę duże różnice pod względem liczby i siły dowodów pochodzących z badań z randomizacją dla poszczególnych DES.

W tabeli 19. uwzględniono 9 rodzajów DES zalecanych przez AISN zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [127]. Wysoki poziom wiarygodności dowodów uzyskano dla 6 DES, które osiągnęły pierwszorzędowy kliniczny punkt końcowy w badaniach z randomizacją (w kolejności alfabetycznej): BioMatrix Flex, Cypher, Endeavor, Resolute, Taxus Liberté/Element i Xience V/Promus.

3.8. Wskazania do zastosowania balonów uwalniających leki antyproliferacyjne

Zastosowanie balonów uwalniających paklitaksel oparte jest na założeniu dużej lipifilności leku, która ma gwarantować odpowiednie steżenie paklitakselu bezpośrednio po angioplastyce balonowej, nawet przy krótkim kontakcie powierzchni balonu i ściany naczyń. W opublikowanych dotychczas trzech badaniach z randomizacją dotyczących leczenia restenozy po implantacji BMS (PACCOCATH-ISR-I i -II, PEPCAD-II-ISR), zastosowanie balonu uwalniającego paklitaksel (Paccocath/SeQuent) wiązało się z większą skutecznością odległą w porównaniu z klasyczną angioplastyką balonową lub implantacją DES [94–96]. Badania te przeprowadzono jednak na niewielkich grupach pacjentów, z pierwszorzędowym angiograficznym punktem końcowym (tab. 5.).

Według wytycznych ESC, zastosowanie DEB jako alternatywy dla DES powinno być obecnie rozważane jedynie u chorych z restenozą po implantacji BMS (klasa zaleceń IIa) [127].

Stanowisko nr 12 Grupy Ekspertów AISN: Ponieważ DEB, podobnie jak DES, różnią się pomiędzy sobą sposobem wiązania leku z balonem oraz kinetyką jego uwalniania, AISN zaleca stosowanie tylko tych DEB, których skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych z randomizacją u chorych z restenozą w BMS (tab. 5.).

Piśmiennictwo

- Stettler C, Wandel S, Allemann S i wsp. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E i wsp. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-997.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG i wsp. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.

4. Kastrati A, Mehilli J, Pache J i wsp. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
5. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S1-42.
6. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784-2814.
7. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440-1455.
8. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U i wsp. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-1019.
9. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S43-78.
10. Silber S, Borggrefe M, Böhm M i wsp. Drug-eluting coronary stents and drug eluting balloon catheters: summary of the position papers of the DGK. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 548-563.
11. Silber S, Albertsson P, Aviles FF i wsp. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
12. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr i wsp. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 216-235.
13. Mauri L, Orav EJ, Candia SC i wsp. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 2833-2839.
14. Biondi-Zoccai G, Agostini P, Sheiban I. Last nail in the coffin of late lumen loss? *EuroInterv* 2008; 4: 29-32.
15. Park SJ, Shim WH, Ho DS i wsp. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1537-1545.
16. Park DW, Hong MK, Mintz GS i wsp. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2432-2439.
17. Wang TY, Hasselblad V, Peterson JL i wsp. The Cobalt chromium STent with Antiproliferative for Restenosis II (COSTAR II) trial study design: advancing the active-control evaluation of second-generation drug-eluting stents. *Am Heart J* 2007; 153: 743-748.
18. Krucoff MW, Kereiakes DJ, Petersen JL i wsp. A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1543-1552.
19. Silber S. RESOLUTE – Klinisches Studienprogramm: Der nächste logische Schritt. Symposium: DES Rückschläge und Fortschritte: 74. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 2008.
20. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT i wsp. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921-992.
21. Kaiser C, Galatius S, Erne P i wsp. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010; 363: 2310-2319.
22. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M i wsp. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.
23. Pache J, Dibra A, Mehilli J i wsp. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 1262-1268.
24. Mancone M, Sardella G, Conti G i wsp. A prospective, randomized trial of selective versus routine paclitaxel-eluting stent use in patients with multivessel disease: cost-effectiveness analysis at 12 through 24 months (the CHREDIT trial). TCT, Washington, DC, late breaking trials, 2007.
25. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS i wsp. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004; 109: 1948-1954.
26. Maresta A, Varani E, Balducelli M i wsp. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the italian multicenter randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1560-1566.
27. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ i wsp. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-2183.
28. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ i wsp. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
29. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH i wsp. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
30. Morice MC, Bestehorn HP, Carrié D i wsp. Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. *EuroIntervention* 2006; 2: 45-52.
31. Lemos PA. Percutaneous Intervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting, sirolimuseluting, or bare stents for the treatment of de novo coronary lesions (PAINT). EuroPCR, Barcelona, late breaking trials, 2008.
32. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM i wsp. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114: 921-928.
33. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE i wsp. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
34. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I i wsp. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 491-497.

35. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S i wsp. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 449-455.
36. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE i wsp. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1368-1372.
37. Baumgart D, Klaus V, Baer F. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1627-1634.
38. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E i wsp. Sirolimus-eluting vs. uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 2727-2734.
39. Moses JW, Leon MB, Popma JJ i wsp. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
40. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ i wsp. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroInterv* 2005; 1: 157-164.
41. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L i wsp. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroInterv* 2005; 1: 53-57.
42. Grube E, Silber S, Hauptmann KE i wsp. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
43. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A i wsp. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794.
44. Stone GW, Ellis SG, Cox DA i wsp. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
45. Stone GW, Ellis SG, Cannon L i wsp. 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: 1215-1223.
46. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G i wsp. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
47. Kirtane AJ, Stone G. Comprehensive meta-analysis of DES vs. BMS randomized trials and registries. ACC, Chicago, late breaking trials, 2008.
48. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J i wsp. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-670.
49. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A i wsp. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006; 27: 260-266.
50. Kim YH, Park SW, Lee SW i wsp. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114: 2148-2153.
51. Morice MC, Colombo A, Meier B i wsp. Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
52. Windecker S, Remondino A, Eberli FR i wsp. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-662.
53. Galløe AM, Thuesen L, Kelbaek H i wsp. SORT OUT II: a prospective, multi-center, large-scale randomized trial of Paclitaxel- and Sirolimus-eluting stents in "real-world" lesions: nine-month clinical results. TCT, late breaking trials, 2006.
54. Han YL, Wang XZ, Jing QM i wsp. Comparison of Rapamycin and Paclitaxel eluting stent in patients with multi-vessel coronary disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006; 34: 123-126.
55. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G i wsp. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 539-546.
56. Chieffo A, Romagnoli E, Ferrari A i wsp. Randomized comparison between Sirolimus (Cypher)/Sirolimus-analogous (Xience; Promus) vs. Paclitaxel (Taxus vs. Costar) eluting stents in coronary lesions: a single center experience (the ABSOLUTE trial). TCT, Washington, DC, late breaking trials, 2007.
57. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ i wsp. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2440-2447.
58. Leon M. ENDEAVOR IV: a randomized comparison of a Zotarolimus-eluting stent and a Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. TCT, Washington, DC, late breaking trials, 2007.
59. Byrne RA, Mehilli J, Iijima R i wsp. A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J* 2009; 30: 923-931.
60. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A i wsp. 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: 1090-1099.
61. Park DW, Kim YH, Yun SC i wsp. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (Comparison of the Efficacy and Safety of Zotarolimus-Eluting Stent with Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stent for Coronary Lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1187-1195.
62. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J i wsp. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006; 2: 286-294.
63. Stone GW, Midei M, Newman W i wsp. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1903-1913.
64. Stone GW, Rizvi A, Newman W i wsp. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1663-1674.
65. Grube E. SPIRIT V Diabetic RCT 9-month angiographic and 1-year clinical follow-up. EuroPCR, Paris, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
66. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E i wsp. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 201-209.
67. Kim HS. EXCELLENT: A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents and Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.

68. Jensen LO. SORT OUT 4: A Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
69. Chieffo A, Romagnoli E, Ferrari A. Randomized comparison between Sirolimus (Cypher)/Sirolimus-analogous (Xience; Promus) vs Paclitaxel (Taxus vs Costar) eluting stents in coronary lesions: a single center experience (the ABSOLUTE trial). TCT, Washington, DC, late breaking trials, 2007.
70. Lee CW. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of a Stent Eluting Cilostazol and Paclitaxel. TCT, San Francisco, late breaking trials, 2009.
71. Grube E. BIOFREEDOM: A Prospective Randomized Trial of Polymer-Free Biolimus A9-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
72. Verheye S. A randomized, multicenter study of the Pimicrolimus-eluting and Paclitaxel-eluting coronary stent system in patients with de novo lesions of the native coronary arteries (the GENESIS trial). ACC, Chicago, late breaking trials, 2008.
73. Adriaenssens T, Mehilli J, Wessely R i wsp. Does addition of estradiol improve the efficacy of a rapamycin-eluting stent? Results of the ISAR-PEACE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1265-1271.
74. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R i wsp. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006; 113: 273-279.
75. Mehilli J, Byrne RA, Wiczorek A i wsp. Randomized trial of three Rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1975-1982.
76. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S i wsp. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2441-2449.
77. Mehilli J. ISAR-TEST-5: A Prospective Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus-/Probucoel-Eluting Stents Compared to Zotarolimus-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
78. Windecker S, Serruys PW, Wandel S i wsp. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372: 1163-1173.
79. Spaulding C. Sirolimus-Eluting Coronary Stent Yields Superior Results to Taxus Liberte Stent in Pivotal Clinical Trial. EuroPCR, Barcelona, late breaking trials, 2009.
80. Chevalier B, Serruys PW, Silber S i wsp. Randomised comparison of Nobori®, Biolimus A9™-eluting coronary stent with a Taxus®, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. *EuroIntervention* 2007; 2: 426-434.
81. Chevalier B, Silber S, Park SJ i wsp. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial-Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 188-195.
82. Takeshita S. A randomised comparison of Nobori biolimus A9 eluting-stent with Cypher sirolimus eluting stent for coronary revascularisation in Japanese population. EuroPCR, Paris, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
83. Serruys PW, Silber S, Garg S i wsp. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363: 136-146.
84. Klomp M. TRIAS HR: DES Outperform Genous Stent in High-Risk Patients. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
85. A randomized, controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zotarolimus- versus paclitaxel-eluting stents in de novo occlusive lesions in coronary arteries The ZoMaxx I trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 524-532.
86. Gray W, Yeung A. A randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the ZoMaxx™ drug-eluting coronary stent system compared to the Taxus Express2™ Paclitaxel-eluting coronary stent system in de novo coronary artery lesions (the ZOMAXX II trial). EuroPCR, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2008.
87. Windecker S. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. ESC, Stockholm, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
88. Schiele F, König A, Rieber J i wsp. Intravascular ultrasound assessment of sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenosis. Results of the randomized BRADES trial. ESC, Vienna, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2007.
89. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N i wsp. 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: 165-171.
90. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R i wsp. 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: 2152-2160.
91. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L i wsp. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264-1273.
92. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD i wsp. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253-1263.
93. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL i wsp. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart* 2008; 29: 1625-1634.
94. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113-2124.
95. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W i wsp. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated catheter. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 773-781.
96. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B i wsp. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986-2994.
97. Hamm CW. Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with the Coroflex Blue stent vs. the sirolimus coated Cypher stent in the treatment of advanced coronary artery disease. AHA, Orlando, Scientific Sessions, 2009.
98. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K i wsp. Randomized trial of paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary

- restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2710-2716.
99. Chevalier B. CRISTAL: A Prospective Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stents Compared to Balloon Angioplasty for Restenosis of Drug-Eluting Coronary Stents. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
 100. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S i wsp. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with st-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. *Circulation* 2008; 118: 1155-1162.
 101. Tierala I, Syväne M, Kupari M. Comparison of paclitaxel-eluting with bare metal stents in acute myocardial infarction – the HAAMU-STENT-study. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2006.
 102. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ i wsp. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946-1959.
 103. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW i wsp. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 618-626.
 104. Valgimigli M, Campo G, Percoco G i wsp. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1788-1799.
 105. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R i wsp. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 515-523.
 106. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ i wsp. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention* 2008; 4: 64-70.
 107. Lee JH, Kim HS, Lee SW i wsp. Prospective randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: PROSIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 25-32.
 108. Menichelli M, Parma A, Pucci E i wsp. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1924-1930.
 109. Díaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J i wsp. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J* 2007; 154: 164.e1-6.
 110. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P i wsp. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs. abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2109-2117.
 111. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M i wsp. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. *EuroIntervention* 2008; 4: 234-241.
 112. Spaulding C, Henry P, Teiger E i wsp. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1093-104.
 113. Lee CW, Park DW, Lee SH i wsp. Comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1370-1376.
 114. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP i wsp. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 2008; 29: 2859-2867.
 115. Colombo A, Bramucci E, Saccà S i wsp. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009; 119: 71-78.
 116. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ i wsp. A Randomized Clinical Study Comparing Double Kissing Crush With Provisional Stenting for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions Results From the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 914-920.
 117. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R i wsp. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006; 114: 1955-1961.
 118. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M i wsp. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 27-34.
 119. Colombo A, Moses JW, Morice MC i wsp. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244-1249.
 120. de la Cruz KI, Tsai PI, Cohn WE, Cooley DA. Revascularization treatment recommendations based on atherosclerotic disease distribution: coronary artery bypass grafting versus stenting. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 434-437.
 121. Boudriot E. Randomized multicenter trial between PCI with sirolimus-eluting stent versus CABG for unprotected left main stenosis. EuroPCR, Barcelona, late breaking trials, 2009.
 122. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA i wsp. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1760-1768.
 123. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A i wsp. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 538-545.
 124. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP i wsp. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
 125. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP i wsp. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121: 2645-2653.
 126. Serruys PW. SYNTAX at 3 Years: PCI Matches CABG in Left Main Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
 127. Wijns W, Kolh P, Danchin N i wsp. 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* 2010; 31: 2501-2555.
 128. Park DW, Seung KB, Kim YH i wsp. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-

- COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 117-124.
129. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V i wsp. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 2014-2020.
 130. Werner GS, Krack A, Schwarz G i wsp. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2301-2306.
 131. Kelbaek H, Helqvist S, Thuesen L i wsp. Sirolimus versus bare metal stent implantation in patients with total coronary occlusions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *Am Heart J* 2006; 152: 882-886.
 132. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC i wsp. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J* 2009; 157: 149-155.
 133. van den Branden BJL. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with Sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. EuroPCR, Paris, late breaking trials, 2010.
 134. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K i wsp. Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 307-312.
 135. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH i wsp. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005; 95: 161-166.
 136. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J i wsp. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J* 2005; 26: 1056-1062.
 137. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S i wsp. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2423-2431.
 138. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S i wsp. 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: 261-267.
 139. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA i wsp. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 919-928.
 140. Chu WW, Rha SW, Kuchulakanti PK i wsp. Efficacy of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 34-37.
 141. Ellis SG, Kandzari D, Kereiakes DJ i wsp. Utility of sirolimus-eluting Cypher stents to reduce 12-month target vessel revascularization in saphenous vein graft stenoses: results of a multicenter 350-patient case-control study. *J Invasive Cardiol* 2007; 19: 404-409.
 142. Wöhrle J, Nusser T, Kestler HA i wsp. Comparison of the slow-release polymer-based paclitaxel-eluting Taxus-Express stent with the bare-metal Express stent for saphenous vein graft interventions. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 70-76.
 143. Bansal D, Muppidi R, Singla S i wsp. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts—long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 58-61.
 144. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM i wsp. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1190-1197.
 145. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ i wsp. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1082-1089.
 146. Radke PW, Friese K, Buhr A i wsp. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1218-1222.
 147. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 1739-1749.
 148. Kastrati A, Schömig A, Elezi S i wsp. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436.
 149. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS i wsp. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
 150. Chan C, Zambahari R, Kaul U i wsp. A randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare metal stents in the treatment of diabetic patients with native coronary artery lesions: the DECODE study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 591-600.
 151. Lee SW, Park SW, Kim YH i wsp. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 727-733.
 152. Maresta A, Varani E, Balducci M i wsp. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1560-1566.
 153. Maeng M, Jensen LO, Galloe AM i wsp. Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES) randomized angiography trial. *Am J Cardiol* 2009; 103: 345-349.
 154. Jensen LO. DiabeDES III Trial: hyperplasia and angiographic late lumen loss after sirolimus eluting and zotarolimus eluting stent implantation in diabetic patients. ESC, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2009.
 155. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ i wsp. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1946-1952.
 156. Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C i wsp. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 967-976.
 157. Silber S, Herdeg C. Drug-eluting Stents bei Patienten mit Diabetes mellitus: Eine kritische Analyse der aktuellen Datenlage aus randomisierten Studien. *Herz* 2008; 33: 196-205.
 158. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS i wsp. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008; 118: 2277-2285.

159. Stettler C, Allemann S, Wandel S i wsp. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1331.
160. Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J i wsp. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1660-1667.
161. Kapur A, Hall RJ, Malik IS i wsp. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 432-440.
162. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S i wsp. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198-3206.
163. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW i wsp. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ* 2006; 70: 1026-1029.
164. Chen MS, John JM, Chew DP i wsp. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260-1264.
165. Stone GW, Ellis SG, Colombo A i wsp. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2842-2847.
166. Mauri L. ENDEAVOR pooled safety analysis in 1217 patients to 3 years. ACC, Chicago, late breaking trials, 2008.
167. Ong AT, Hoyer A, Aoki J i wsp. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-953.
168. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM i wsp. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
169. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R i wsp. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
170. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC i wsp. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1399-1409.
171. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP i wsp. 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: 2584-2591.
172. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 941-946.
173. Wenaweser P, Morger C, Cook S i wsp. Late and very late stent thrombosis in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 47: 4B.
174. Girod JP, Mulukutla SR, Marroquin OC. Off-label use of stents: bare-metal versus drug-eluting stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 1095-1106.
175. Serruys P. SPIRIT II – A clinical evaluation of the XIENCETM V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. Clinical, Angiographic and IVUS 2 year results. ACC, Chicago, late breaking trials, 2008.
176. Stone G. SPIRIT III – A prospective, randomized trial comparing an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: 2-year clinical follow-up. EuroPCR, Barcelona, late breaking trials, 2008.
177. Smits PC. COMPARE: Two-Year Results from a Prospective Randomized Trial of Everolimus-Eluting Stents Compared to Paclitaxel-Eluting Stents in Patients with Coronary Artery Disease. TCT, Washington, DC, Late Breaking Trials, 2010.
178. Dibra A. Meta-analysis of randomized trials assessing the outcome of patients treated with everolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents. ESC, Stockholm, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2010.
179. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K i wsp. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.
180. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton ME. Correlates of late and very late thrombosis of drug eluting stents. *Am Heart J* 2008; 156: 141-147.
181. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE i wsp. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297: 1992-2000.
182. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR i wsp. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008; 358: 342-352.
183. Kappetein AP. The two-year outcomes of the SYNTAX trial. ESC, Barcelona, Late Breaking Registries and Trial Updates, 2009.
184. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E i wsp. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-2812.
185. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
186. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C i wsp. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
187. Airoldi F, Colombo A, Morici N i wsp. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116: 745-754.
188. Schulz S, Schuster T, Mehilli J i wsp. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4 year period. *Eur Heart J* 2009; 30: 2714-2721.
189. Serruys PW, Daemen J. Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115: 1433-1439.
190. Park DW, Yun SC, Lee SW i wsp. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent: data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 494-503.
191. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F i wsp. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis

- after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year Clopidogrel need] study). *Am J Cardiol* 2009; 104: 1357-1361.
192. Feres F. Update from ongoing DAPT studies: Brazil OPTIMIZE randomized trial. TCT, San Francisco, late breaking trials, 2009.
193. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J i wsp. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009; 157: 620-4.e2.
194. Mauri L. Updates from ongoing DAPT studies: United States: DAPT randomized trial. TCT, San Francisco, late breaking trials, 2009.
195. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *Eur Heart J* 2009; 30: 1695-1702.
196. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
197. Wallentin L, Becker RC, Budaj A i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
198. Schomig A. Ticagrelor – is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009; 361: 1108-1111.
199. Cook S, Ladich E, Nakazawa G i wsp. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; 120: 391-399.
200. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P i wsp. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005313.
201. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C i wsp. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-2713.
202. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R i wsp. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 23-32.
203. Daemen J, Simoons ML, Wijns W i wsp. ESC Forum on Drug Eluting Stents. *Eur Heart J* 2009; 30: 152-161.