

# 4-letnie wyniki kliniczne i czynniki prognostyczne ponownej rewaskularyzacji u pacjentów leczonych przy użyciu stentów nowej generacji uwalniających leki



Raport z badania RESOLUTE All-Comers (Randomizowane porównanie stentu uwalniającego zotarolimus ze stentem uwalniającym ewerolimus w przezskórnej interwencji wieńcowej)

Masanori Taniwaki, MD,\* Giulio G. Stefanini, MD,\* Sigmund Silber, MD, PhD, †  
Gert Richardt, MD, ‡ Pascal Vranckx, MD, § Patrick W. Serruys, MD, PhD, ||  
Pawel E. Buszman, MD, { Henning Kelbaek, MD, # Stephan Windecker, MD,\*  
w imieniu badaczy RESOLUTE All-Comers

Berno, Szwajcaria; Monachium i Bad Segeberg, Niemcy; Hasselt, Belgia; Rotterdam, Holandia;  
Katowice, Polska; i Kopenhaga, Dania

<b>Cele</b>	Celem była analiza 4-letnich wyników i czynników prognostycznych ponownej rewaskularyzacji u pacjentów leczonych przy użyciu stentu uwalniającego zotarolimus Resolute (R-ZES) (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) i stentu uwalniającego ewerolimus XIENCE V (EES) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois) w ramach badania RESOLUTE All-Comers (randomizowane badanie porównujące stent uwalniający zotarolimus ze stentem uwalniającym ewerolimus w przezskórnej interwencji wieńcowej).
<b>Wstęp</b>	Dane dotyczące długoterminowych wyników stosowania stentów nowej generacji uwalniających leki są ograniczone, a czynniki prognostyczne ponownej rewaskularyzacji z powodu restenozy i(lub) progresji choroby są w większości nieznane.
<b>Metody</b>	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej R-ZES (n = 1140) lub EES (n = 1152). Ocenie poddano zdefiniowane wcześniej punkty końcowe w 4-letniej obserwacji dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, w tym niepowodzenie w obrębie zmiany docelowej (ang. target lesion failure) i zakrzepicę w stencie. Czynniki prognostyczne rewaskularyzacji po 4 latach zostały określone za pomocą analizy regresji Coxa.
<b>Wyniki</b>	Po 4 latach wskaźniki niepowodzenia w obrębie docelowej zmiany chorobowej (15,2% oraz 14,6%, p = 0,68), zgon sercowy (5,4% oraz 4,7%, p = 0,44), zawał mięśnia sercowego w obrębie naczynia docelowego (5,3% oraz 5,4%, p = 1,00), klinicznie wskazana rewaskularyzacja w obrębie zmiany docelowej (TLR) (7,0% vs. 6,5%, p = 0,62) oraz pewna/prawdopodobna zakrzepica w stencie (2,3% oraz 1,6%, p = 0,23) były zbliżone w grupie leczonej odpowiednio R-ZES i EES. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi TLR były: wiek, cukrzyca leczona insuliną, wynik SYNTAX (synergia między PCI z użyciem stentu Taxus i zabiegiem kardiochirurgicznym), leczenie z użyciem przeszczepu żyły odpiszczelowej, zmiany w obrębie ujścia i restenoza w stencie. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi jakiegokolwiek rewaskularyzacji były: wiek, cukrzyca, wcześniejsza przezskórna interwencja wieńcowa, brak zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, mniejsza średnica naczynia odniesienia, wynik SYNTAX oraz leczenie w obrębie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, prawej tętnicy wieńcowej, użycie przeszczepu żyły odpiszczelowej, zmiany w obrębie ujścia lub restenoza w stencie.
<b>Wnioski</b>	R-ZES i EES wykazały podobną skuteczność i bezpieczeństwo w okresie 4 lat. Zabieg TLR stanowił mniej niż połowę wszystkich procedur ponownej rewaskularyzacji. Czynniki prognostyczne związane z pacjentem i leczoną zmianą dotyczące ryzyka TLR oraz jakiegokolwiek rewaskularyzacji nakładały się znacząco. (Randomizowane porównanie stentu uwalniającego zotarolimus ze stentem uwalniającym ewerolimus w przezskórnej interwencji wieńcowej) [RESOLUTE-AC]; <a href="#">NCT00617084</a> (J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1617/25) © 2014 przez American College of Cardiology Foundation

Z \*Kliniki Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie, Berno, Szwajcaria; † Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Monachium, Niemcy; ‡ Herzzentrum, Segeberger Kliniken GmbH, Bad Segeberg, Niemcy; § Oddział Kardiologii i Intensywnej Terapii, Hartcentrum Hasselt, Hasselt, Belgia

|| Centrum Medyczne Erasmus, Rotterdam, Holandia; ¶ Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska; #Laboratorium Cewnikowania Serca, Rigshospitalet, Kopenhaga, Dania. Badanie RESOLUTE All-Comers uzyskało wsparcie ze strony Medtronic Inc. Dr Taniwaki otrzymał kontrakty badawcze z Abbott.

## Skróty i akronimy

**CAD** = choroba wieńcowa

**CI** = przedział ufności

**DAPT** = podwójna terapia przeciwplatek

**DES** = stent(y) uwalniający lek

**EES** = stent(y) uwalniający ewerolimus

**MI** = zawał mięśnia sercowego

**OR** = iloraz szans

**POCE** = ukierunkowany na pacjenta złożony punkt końcowy

**R-ZES** = stent(y) uwalniający zotarolimus RESOLUTE

**ST** = zakrzepica w stencie

**TLF** = niepowodzenie w obrębie zmiany docelowej

**TLR** = rewaskularyzacja w obrębie zmiany docelowej

**TV-MI** = zawał mięśnia sercowego w obrębie naczynia docelowego

Stenty uwalniające leki (DES) nowej generacji zapewniają większą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu ze stentami DES wcześniejszej generacji i niepowlekkanymi stentami metalowymi oraz stanowią standard opieki w obecnej praktyce klinicznej (1). Stenty uwalniające zotarolimus (R-ZES) RESOLUTE i stenty uwalniające ewerolimus (EES) były pierwszymi stentami DES nowej generacji zatwierdzonymi przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i zostały bezpośrednio porównane w dwóch dużych randomizowanych badaniach, które wykazały podobne wyniki podczas dwuletniej obserwacji (2,3). Jednakże po 2 latach rewaskularyzacja w obrębie zmiany docelowej (TLR) nadal ma miejsce u ponad 5% pacjentów leczonych przy

użyciu DES nowej generacji, co sugeruje, że swoiste czynniki ryzyka przyczyniają się do zwiększonego ryzyka restenoz. Ponadto, progresja choroby wieńcowej (CAD) prowadząca do rewaskularyzacji nieleczonych wcześniej segmentu skutkuje wskaźnikami ponownej rewaskularyzacji sięgającymi 15% po 2 latach. Ustalenie klinicznych i angiograficznych cech związanych z restenozą i progresją choroby wieńcowej u pacjentów leczonych przy użyciu DES nowej generacji może pomóc w rozwiązaniu tego problemu klinicznego. W związku z tym dokonano oceny 4-letnich rezultatów klinicznych w ramach badania RESOLUTE All-Comers (Randomizowane porównanie stentu uwalniającego zotarolimus ze stentem uwalniającym ewerolimus w przezskórnej interwencji wieńcowej) oraz zidentyfikowano czynniki prognostyczne ponownej rewaskularyzacji u pacjentów leczonych przy użyciu DES nowej generacji.

## Metody

Pełne informacje na temat randomizowanego badania klinicznego RESOLUTE All-Comers zostały podane w innym miejscu (4). Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską, wszyscy włączyli do badania

pacjenci udzielili pisemnej zgody, a komisje etyczne zatwierdziły protokół we wszystkich ośrodkach.

**Metodyka badania** Łącznie 2292 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową lub ostrym zespołem wieńcowym wymagającym rewaskularyzacji przydzielono losowo do grupy leczonej przy użyciu R-ZES (n = 1140) lub EES (n = 1152). Nie było żadnych ograniczeń odnośnie liczby leczonych zmian chorobowych, naczyń, implantowanych stentów lub długości zmiany chorobowej. Obserwacja kontrolna została zaplanowana po 6 miesiącach, po 1 roku, a następnie corocznie przez 4 lata. Podwójne leczenie przeciwplatekowe (DAPT) z codziennym podawaniem aspiryny ( $\geq 75$  mg) i kłopidogrelu (75 mg) zostało zalecone przez co najmniej 6 miesięcy. Podawanie niskich dawek aspiryny kontynuowano przez czas nieokreślony. Dane uzyskane w badaniu były zarządzane i analizowane przez akademicką organizację badawczą (Cardialysis, Rotterdam, Holandia).

**Definicje i oceny** Pierwszorzędowym punktem końcowym było niepowodzenie w obrębie zmiany docelowej (TLF), definiowane jako łącznie zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego w obrębie naczynia docelowego (TV-MI) i TLR ze wskazań klinicznych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poszczególne elementy pierwszorzędowego punktu końcowego, złożony punkt końcowy ukierunkowany na pacjenta (POCE) (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, każdy zawał mięśnia sercowego [MI], jakiegokolwiek rewaskularyzacja), poważne zdarzenia niepożądane dotyczące serca (zgon, MI, zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego lub TLR ze wskazań klinicznych), niepowodzenie w obrębie naczynia docelowego (śmierć sercowa, TV-MI lub klinicznie wskazana ponowna rewaskularyzacja naczynia docelowego), ich komponenty oraz zakrzepicę w stencie (ST). Wykorzystana została rozszerzona historyczna definicja zawału mięśnia sercowego (5). TLR zdefiniowano jako każdą rewaskularyzację z powodu stenozy w stencie lub w granicach 5 mm proksymalnie i dystalnie do stentu. Zabieg jakiegokolwiek rewaskularyzacji w ramach TLR, wszystkie zabiegi rewaskularyzacji naczynia docelowego oraz każda rewaskularyzacja naczynia innego niż docelowe. ST poddano ocenie zgodnie z kryteriami Akademickiego Konsorcjum Badawczego (ang. Academic Research Consortium) (6). Niezależna komisja ds. zdarzeń klinicznych zaślepiona względem przydziału do grupy terapeutycznej, oceniała punkty końcowe według wcześniej określonych definicji.

**Analiza statystyczna** Wszystkie analizy przeprowadzono na populacji objętej zamiarem leczenia (intention-to-treat). Porównania między grupami przeprowadzono na podstawie dokładnego testu Fishera dla danych kategorycznych oraz testu t dwóch prób dla danych ciągłych. Zależność od czasu każdej zmiennej reakcji analizowano stosując metodę Kaplana-Meiera. Wyjściowe dane kliniczne, zmiana chorobowa, procedura i cechy angiograficzne w całej badanej populacji analizowano pod kątem związku z TLR oraz jakiegokolwiek rewaskularyzacją w ciągu 4 lat (analiza jednoczynnikowa). Analizę regresji logistycznej

i OrbusNeich. Dr Stefanini otrzymał honorarium za wystąpienia publiczne od Abbott Vascular, Biosensors i Bitronik. Dr Silber otrzymał granty badawcze i honorarium za wykłady od

Abbott Vascular, Boston Scientific i Medtronic. Dr Windecker otrzymał granty badawcze i honorarium za wystąpienia publiczne od Abbott Vascular, Biotronik, Boston Scientific, Biosensors, Cordis, Medtronic, St. Jude Medical i Edwards Lifesciences, a także honorarium za wystąpienia publiczne od AstraZeneca i Eli Lilly. Wszyscy pozostali autorzy zadeklarowali

brak powiązań odnośnie ujawnienia zawartości niniejszego dokumentu.

Rękopis otrzymano 24 października 2013 r.; sprawdzony rękopis otrzymano 29 listopada 2013 r., zatwierdzono 24 grudnia 2013 r.

wielokrotnej przeprowadzono dla kryterium przystąpienia 0,2 i kryterium udziału 0,1 (analiza wieloczynnikowa). Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS, wersja 9.1 lub nowsza (SAS Institute, Cary, Karolina Północna).

Table 1 Wyniki kliniczne po 4 latach.				
	R-ZES (n = 1,122)	EES (n = 1,124)	Różnica (95% CI), %	p Wartość
TLF	15.2 (171)	14.6 (164)	0.6 (-2.3 to 3.6)	0.679
TVF	17.6 (198)	17.1 (192)	0.6 (-2.6 to 3.7)	0.738
MACE	18.7 (210)	18.9 (212)	-0.1 (-3.4 to 3.1)	0.957
POCE	30.4 (341)	28.6 (321)	1.8 (-1.9 to 5.6)	0.355
Zgon lub TV-MI	12.9 (145)	13.1 (147)	-0.2 (-2.9 to 2.6)	0.950
Zgon sercowy lub TV-MI	10.1 (113)	9.3 (105)	0.7 (-1.7 to 3.2)	0.569
Zgon	8.5 (95)	8.6 (97)	-0.2 (-2.5 to 2.1)	0.940
Zgon sercowy	5.4 (61)	4.7 (53)	0.7 (-1.1 to 2.5)	0.444
TV-MI	5.3 (60)	5.4 (61)	-0.1 (-1.9 to 1.8)	1.000
załamek Q	1.2 (13)	0.8 (9)	0.4 (-0.5 to 1.2)	0.402
Bez załamka Q	4.4 (49)	4.6 (52)	-0.3 (-2.0 to 1.5)	0.839
Jakakolwiek rewaskularyzacja	21.1 (237)	18.6 (209)	2.5 (-0.8 to 5.8)	0.139
CABG	3.1 (35)	2.5 (28)	0.6 (-0.7 to 2.0)	0.375
PCI	19.0 (213)	16.6 (187)	2.3 (-0.8 to 5.5)	0.152
Każda TLR	9.2 (103)	8.0 (90)	1.2 (-1.1 to 3.5)	0.329
CABG	1.7 (19)	1.3 (15)	0.4 (-0.7 to 1.4)	0.496
PCI	8.0 (90)	6.9 (78)	1.1 (-1.1 to 3.3)	0.337
Każdy TVR	13.3 (149)	11.9 (134)	1.4 (-1.4 to 4.1)	0.341
CABG	2.1 (24)	1.9 (21)	0.3 (-0.9 to 1.4)	0.655
PCI	11.7 (131)	10.6 (119)	1.1 (-1.5 to 3.7)	0.421
TLR ze wskazań klinicznych	7.0 (79)	6.5 (73)	0.5 (-1.5 to 2.6)	0.615
CABG	1.2 (14)	1.2 (14)	0.0 (-0.9 to 0.9)	1.000
PCI	6.2 (70)	5.5 (62)	0.7 (-1.2 to 2.7)	0.474
TVR ze wskazań klinicznych	9.9 (111)	9.5 (107)	0.4 (-2.1 to 2.8)	0.776
CABG	1.6 (18)	1.6 (18)	0.0 (-1.0 to 1.0)	1.000
PCI	8.7 (98)	8.4 (94)	0.4 (-1.9 to 2.7)	0.763
Pewna lub prawdopodobna ST	2.3 (26)	1.6 (18)	0.7 (-0.4 to 1.9)	0.228
Wczesna (0-30 dni)	1.1 (12)	0.5 (6)	0.5 (-0.2 to 1.3)	0.165
Późna (31-360 dni)	0.6 (7)	0.2 (2)	0.4 (-0.1 to 1.0)	0.108
Bardzo późna (361-1440 dni)	0.7 (8)	0.9 (10)	-0.2 (-0.9 to 0.6)	0.814
Pewna ST	1.5 (17)	0.7 (8)	0.8 (-0.1 to 1.7)	0.074
Wczesna (0-30 days)	0.8 (9)	0.1 (1)	0.7 (0.2 to 1.3)	0.011
Późna (31-360 days)	0.4 (5)	0.2 (2)	0.3 (-0.2 to 0.7)	0.288
Bardzo późna (361-1,440 days)	0.4 (4)	0.4 (5)	-0.1 (-0.6 to 0.4)	1.000

Wartości % (n).

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe; CI = przedział ufności; EES = stent(y) uwalniający ewerolimus; MACE = poważne sercowe zdarzenie(a) niepożądane; PCI = przeszłokrotna interwencja wieńcowa; POCE = zdarzenie(a) sercowe ukierunkowane na pacjenta; R-ZES = stent(y) uwalniający zotarolimus Resolute (s); ST = zakrzepica w stencie; TLF = niepowodzenie w obrębie zmiany docelowej; TLR = rewaskularyzacja w obrębie zmiany docelowej; TVF = niepowodzenie w obrębie naczyń docelowych; TV-MI = zawał mięśnia sercowego w obrębie naczyń docelowych; TVR = rewaskularyzacja naczyń docelowych.

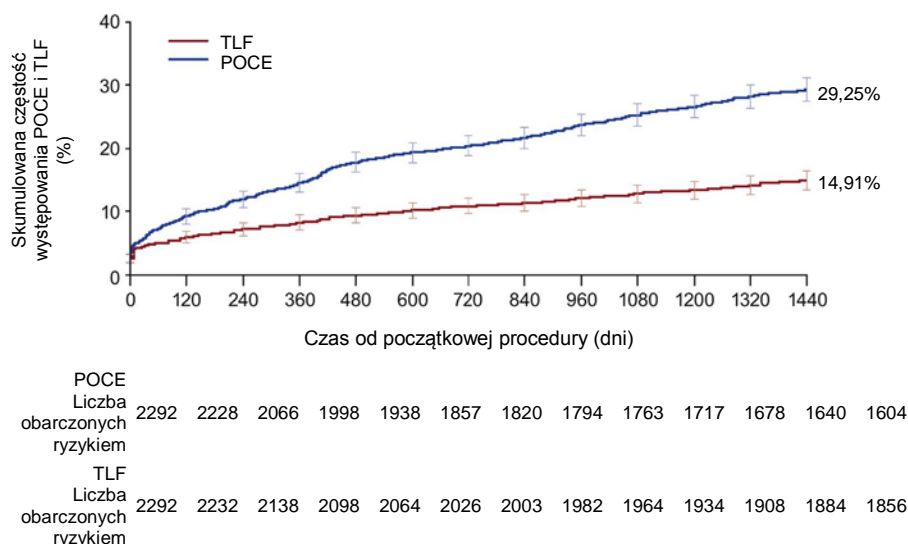
## Wyniki

Dane z 4-letniej obserwacji były dostępne dla 1122 (98,4%) pacjentów w grupie leczonej R-ZES i 1124 (97,6%) pacjentów w grupie EES ([Online Ryc. 1](#)). Jak przedstawiono wcześniej, wyjściowe cechy kliniczne i angiograficzne były zrównoważone ([4](#)) ([Online Tabela 1](#)).

**Wyniki kliniczne po 4 latach.** Wyniki kliniczne 4-letniej obserwacji przedstawiono w [Tabeli 1](#). TLF (15,2% oraz 14,6%,  $p = 0,68$ ) i POCE (30,4% oraz 28,6%,  $p = 0,36$ ) wystąpiły z podobną częstością w grupie pacjentów leczonych R-ZES i EES. [Ryc. 1](#) przedstawia skumulowane wskaźniki zdarzeń TLF i POCE w okresie 4 lat dla wszystkich pacjentów. Wskaźniki śmierci sercowej (5,4% oraz 4,7%,  $p = 0,44$ ) i TV-MI (5,3% oraz 5,4%,  $p = 1,00$ ) były porównywalne w grupie R-ZES i EES ([Tabela 1](#)). Powtórna rewaskularyzacja występowała z podobną częstością w grupie R-ZES i EES, uwzględniając TLR (9,2% oraz 8,0%,  $p = 0,33$ ) i jakąkolwiek rewaskularyzację (21,1% oraz 18,6%,  $p = 0,14$ ). [Ryc. 2](#) przedstawia skumulowane wskaźniki zdarzeń TLF oraz jakiegokolwiek rewaskularyzacji w okresie 4 lat obserwacji u wszystkich

pacjentów. Wskaźniki ST były podobne w grupie R-ZES i EES w okresie 4 lat (pewne lub prawdopodobne: 2,3% oraz 1,6%,  $p = 0,23$ ; pewne: 1,5% oraz 0,7%,  $p = 0,07$ ), a także bardzo późne ST (pewne lub prawdopodobne: 0,7% oraz 0,9%,  $p = 0,81$ ; pewne: 0,4% oraz 0,4%,  $p = 1,00$ ) ([Tabela 1](#)). Skumulowane wskaźniki zdarzeń dla pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (ST) w okresie 4 lat, łącznie oraz na podstawie analizy przełomowej po 1 roku, przedstawiono na [Ryc. 3](#). Warto zauważyć, że nie zaobserwowano różnic w odniesieniu do przestrzegania DAPT między obiema grupami podczas 4 lat obserwacji ([Tabela 2](#)).

**Czynniki prognostyczne TLR** Po 4 latach, TLR miała miejsce u 193 pacjentów (8,6%). Jak przedstawiono w [Tabeli 3](#) i na [Ryc. 4](#), poniższe cechy kliniczne i angiograficzne zidentyfikowano jako niezależne czynniki prognostyczne TLR: młodszy wiek (iloraz szans [OR]: 0,98, 95% przedział ufności [CI]: 0,96 do 0,99,  $p = 0,003$ ), cukrzyca leczona insuliną (OR: 1,97, 95% CI: 1,25 do 3,11,  $p = 0,004$ ), wyższy wynik SYNTAX (synergia między PCI z użyciem stentu Taxus i zabiegiem kardiochirurgicznym) (OR: 1,03, 95% CI: 1,02 do 1,05,  $p < 0,001$ ) oraz leczenie przy użyciu przeszczepu żyły odpiszczelowej (OR: 2,28, 95% CI: 1,12 do 4,68,  $p = 0,024$ ), zmiany chorobowe w obrębie ujścia (OR: 2,17, 95% CI: 1,30 do 3,62,  $p = 0,003$ ) lub restenoza w stencie (OR: 2,44, 95% CI: od 1,53 do 3,90,  $p < 0,001$ ).

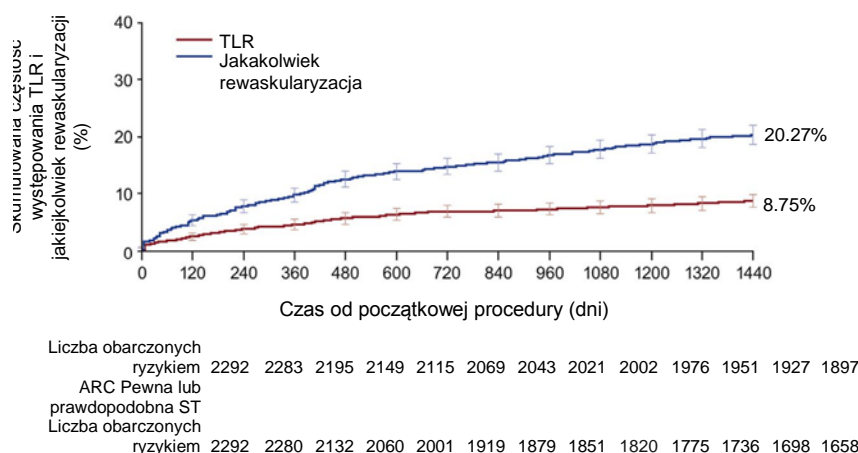


**Ryc. 1** Skumulowana częstość występowania TLF i POCE

Niepowodzenie w obrębie zmiany docelowej (TLF) obejmuje zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego w obrębie naczynia docelowego i klinicznie wskazaną rewaskularyzację zmiany docelowej. Ukierunkowany na pacjenta złożony punkt końcowy (POCE) obejmuje zgon z jakiegokolwiek przyczyny, każdy zawał mięśnia sercowego i jakąkolwiek rewaskularyzację.

**Czynniki prognostyczne jakiegokolwiek rewaskularyzacji.** Po 4 latach, jakiegokolwiek rewaskularyzacja miała miejsce u 446 pacjentów (19,9%). Jak przedstawiono w Tabeli 3 i na Ryc. 4, poniższe cechy kliniczne i angiograficzne zidentyfikowano jako niezależne czynniki prognostyczne jakiegokolwiek rewaskularyzacji: młodszy wiek (OR: 0,98, 95% CI: 0,97 do 0,99,  $p = 0,004$ ), cukrzyca (OR: 1,38, 95% CI: 1,08 do 1,76,  $p = 0,011$ ), wcześniejszy zabieg PCI (OR: 1,64, 95% CI: 1,28 do 2,11,  $p < 0,001$ ), zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (OR: 0,73, 95% CI: 0,56 do 0,91,  $p = 0,005$ ), mniejsza

średnica naczynia odniesienia (OR: 0,76, 95% CI: 0,62 do 0,93,  $p = 0,008$ ), wyższy wynik SYNTAX (OR: 1,04, 95% CI: 1,03 do 1,05,  $p < 0,001$ ) oraz leczenie gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (OR: 0,74, 95% CI: 0,58 do 0,94,  $p = 0,013$ ), prawej tętnicy wieńcowej (OR: 1,30, 95% CI: 1,01 do 1,67).



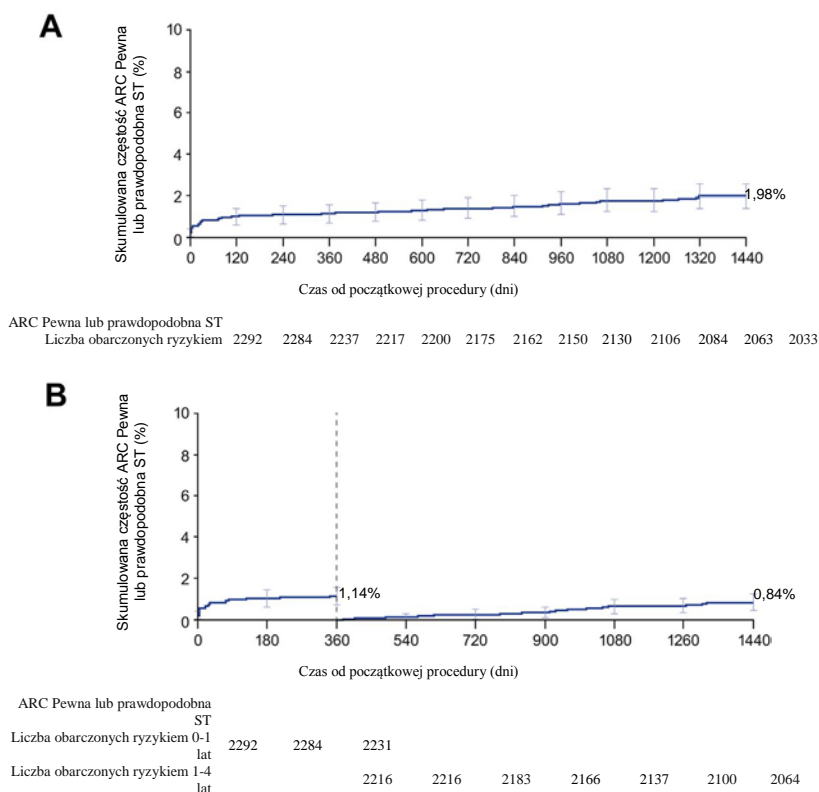
**Ryc. 2** Skumulowana częstość występowania TLR i jakiegokolwiek rewaskularyzacji

TLR = target lesion revascularization

$p = 0,044$ ), użycie przeszczepu żyły odpiszczelowej (OR: 2,54, 95% CI: 1,38 do 4,68,  $p = 0,003$ ), zmiany w obrębie ujścia (OR: 1,62, 95% CI: 1,06 do 2,48,  $p = 0,026$  restenozy) lub restenoza w stencie (OR: 1,60, 95% CI: 1,10 do 2,32,  $p = 0,014$ ).

## Dyskusja

Długoterminowa 4-letnia obserwacja kliniczna tego prowadzonego na dużą skalę badania typu *all-commer* (z przyjęciem wszystkich pacjentów) może być podsumowana następująco: 1) stenty R-ZES i EES nowej generacji mają podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności; 2) bardzo późna zakrzepica w stencie (ST) występowała rzadko, bez różnicy pomiędzy grupami R-ZES i EES; 3) TLR stanowi mniej niż połowę wszystkich procedur ponownej rewaskularyzacji; 4) niezależne



**Ryc. 3** Skumulowana częstość występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie

Skumulowana częstość występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie (ST) w ciągu 4 lata ogólnie (A) oraz wg analizy przelomowej w po 1 roku (B). ARC = Akademickie Konsorcjum Badawcze (ang. Academic Research Consortium)

**Tabela 2** Przestrzeganie DAPT

	R-ZES (n = 1140)	EES (n = 1152)	Wartość p
<b>Po 30 dniach</b>			
Aspiryna	95,6 (1082/1132)	95,2 (1083/1138)	0,69
Klopidogrel	98,2 (1112/1132)	98,7 (1123/1138)	0,40
DAPT	93,9 (1063/1132)	94,4 (1074/1138)	0,66
<b>Po 1 roku</b>			
Aspiryna	95,0 (1056/1111)	94,2 (1048/1112)	0,45
Klopidogrel	87,9 (977/1111)	87,1 (968/1112)	0,56
DAPT	84,2 (935/1111)	83,5 (928/1112)	0,69
<b>Po 2 latach</b>			
Aspiryna	93,9 (1023/1089)	93,1 (1013/1088)	0,44
Klopidogrel	20,1 (219/1089)	20,9 (227/1088)	0,67
DAPT	18,1 (197/1089)	18,2 (198/1088)	0,96
<b>Po 3 latach</b>			
Aspiryna	92,5 (981/1061)	92,3 (977/1058)	0,94
Klopidogrel	15,1 (160/1062)	16,2 (171/1058)	0,51
DAPT	12,8 (136/1061)	12,9 (136/1058)	1,00
<b>Po 4 latach</b>			
Aspiryna	91,1 (931/1022)	90,8 (931/1025)	0,88
Klopidogrel	15,0 (153/1022)	15,3 (157/1025)	0,76
DAPT	12,1 (124/1022)	11,8 (121/1025)	0,84

Wartości % (n/N).

DAPT = podwójna terapia przeciwplatekowa; Inne skróty jak w Tabeli 1



Tabela 3 Wyjściowa charakterystyka pacjentów z oraz bez TLR lub jakiegokolwiek rewaskularyzacji po 4 latach

	TLR			Jakakolwiek rewaskularyzacja			ciąg dalszy na następnej stronie
	Tak (n = 193)	Nie (n = 2053)	Wartość p	Tak (n = 446)	Nie (n = 1800)	Wartość p	
Wiek, lata	63,5 ± 10,7	64,4 ± 10,8	0,255	64,1 ± 10,7	64,4 ± 10,8	0,603	
Płeć męska	73,6 (142/193)	77,0 (1580/2053)	0,288	76,9 (343/446)	76,6 (1379/1800)	0,895	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,1 ± 4,9 (193)	27,8 ± 4,3 (2045)	0,275	28,2 ± 4,9 (446)	27,7 ± 4,2 (1792)	0,048	
Czynniki ryzyka związane z sercem							
Cukrzyca	33,2 (64/193)	22,6 (464/2053)	0,001	30,7 (137/446)	21,7 (391/1800)	<0,001	
Leczenie insuliną	15,0 (29/193)	7,1 (145/2053)	<0,001	12,3 (55/446)	6,6 (119/1800)	<0,001	
Nadciśnienie	79,8 (154/193)	70,8 (1454/2053)	0,009	77,6 (346/446)	70,1 (1262/1800)	0,002	
Hiperlipidemia	72,5 (140/193)	65,6 (1346/2053)	0,051	73,1 (326/446)	64,4 (1160/1800)	<0,001	
Obecnie palący	24,4 (47/193)	26,1 (536/2053)	0,595	25,8 (115/446)	26,0 (468/1800)	0,926	
Wcześniej MI	35,3 (66/187)	29,2 (587/2010)	0,092	35,9 (156/434)	28,2 (497/1763)	0,003	
Wcześniej zabieg PCI	47,7 (92/193)	30,3 (623/2053)	<0,001	46,2 (206/446)	28,3 (509/1800)	<0,001	
Wcześniej zabieg CABG	17,1 (33/193)	9,1 (187/2053)	<0,001	15,7 (70/446)	8,3 (150/1800)	<0,001	
Charakterystyka kliniczna							
Stabilna CAD	41,5 (80/193)	34,2 (702/2053)	0,044	39,7 (177/446)	33,6 (605/1800)	0,016	
Niestabilna dusznica bolesna	19,2 (37/193)	19,2 (394/2053)	0,995	19,5 (87/446)	19,1 (344/1800)	0,849	
AMI w ciągu 72 godzin	24,4 (47/193)	29,1 (597/2053)	0,166	26,0 (116/446)	29,3 (528/1800)	0,165	
STEMI	33,3 (18/54)	48,4 (342/706)	0,689	37,7 (52/138)	49,5 (308/622)	0,025	
NSTEMI	18,7 (36/193)	17,7 (364/2053)	0,749	19,3 (86/446)	17,4 (314/1800)	0,364	
LVEF < 30%	1,0 (1/101)	2,6 (29/1098)	0,880	2,2 (5/232)	2,6 (25/967)	0,387	
Naczynie docelowe							
Lewa tętnica wieńcowa	4,7 (9/193)	2,2 (45/2053)	0,036	2,5 (11/446)	2,4 (43/1800)	0,923	
LAD	47,7 (92/193)	51,0 (1047/2053)	0,377	43,3 (193/446)	52,6 (946/1800)	<0,001	
LCX	34,2 (66/193)	32,7 (671/2053)	0,669	34,1 (152/446)	32,5 (585/1800)	0,525	
RCA	40,9 (79/193)	39,1 (802/2053)	0,611	43,0 (192/446)	38,3 (689/1800)	0,065	
SVG	6,2 (12/193)	2,0% (41/2053)	<0,001	5,4 (24/446)	1,6 (29/1800)	<0,001	
Przeszczep tętniczy	0,5 (1/193)	0,1 (3/2053)	0,272	0,4 (2/446)	0,1 (2/1800)	0,163	
Złożoność CAD							
Wynik SYNTAX	17,6 ± 9,4 (156)	14,3 ± 9,1 (1834)	<0,001	16,9 ± 9,5 (367)	14,1 ± 9,0 (1623)	<0,001	
Zmiany typu B2/C	81,4 (341/419)	78,6 (3189/4057)	0,749	80,3 (730/909)	78,5 (2800/3567)	0,888	
Zmiany ze skrzepiną	3,4 (13/381)	4,9 (183/3729)	0,397	3,0 (25/834)	5,2 (171/3276)	0,063	
Zmiany w obrębie ujścia	8,7 (36/412)	3,4 (138/4016)	<0,001	5,9 (53/899)	3,4 (121/3529)	<0,001	
Całkowite zamknięcie	13,9 (58/416)	13,7 (557/4056)	0,958	13,6 (123/906)	13,8 (492/3566)	0,606	
Zmiana uwapniona	74,2 (299/403)	78,3 (3098/3958)	0,502	75,8 (666/879)	78,4 (2731/3482)	0,434	
Zmiana w rozwidleniu	31,4 (123/392)	29,6 (1115/3769)	0,330	29,5 (251/850)	29,8 (987/3311)	0,891	
Restenoza w stencie	20,7 (37/179)	7,0 (143/2041)	<0,001	15,0 (64/428)	6,5 (116/1792)	<0,001	
Przepływ TIMI 0-2	20,7 (86/416)	23,2 (940/4056)	0,668	20,6 (187/906)	23,5 (839/3566)	0,236	
Przydzielony DES							
ZES	54,6 (238/436)	47,0 (1936/4118)	0,512	50,9 (474/932)	46,9 (1700/3622)	0,245	
EES	42,9 (187/436)	52,0 (2143/4118)	0,713	46,9 (437/932)	52,3 (1893/3622)	0,281	



Tabela 3 C.d.	Jakakolwiek rewaskularyzacja			
	TLR		Wartość p	
	Tak (n = 133)	Nie (n = 2033)	Tak (n = 446)	Nie (n = 1800)
Cechy angiograficzne				
Długość zmiany chorobowej, mm	12,7 ± 9,0 (338)	12,9 ± 8,9 (3278)	12,7 ± 8,8 (746)	12,9 ± 8,9 (2870)
RVD, mm	2,5 ± 0,5 (338)	2,6 ± 0,6 (3278)	2,5 ± 0,6 (746)	2,6 ± 0,6 (2870)
MLD, mm	0,9 ± 0,5 (408)	0,9 ± 0,5 (3981)	0,9 ± 0,5 (896)	0,9 ± 0,5 (3493)
Procentowe zwężenie średnicy	64,9 ± 18,3 (408)	65,0 ± 18,6 (3981)	64,3 ± 18,2 (896)	65,2 ± 18,7 (3493)
				0,726 0,029 0,908 0,211

czynniki prognostyczne TLR i jakiegokolwiek rewaskularyzacji nakładają się i obejmują cechy kliniczne i angiograficzne.

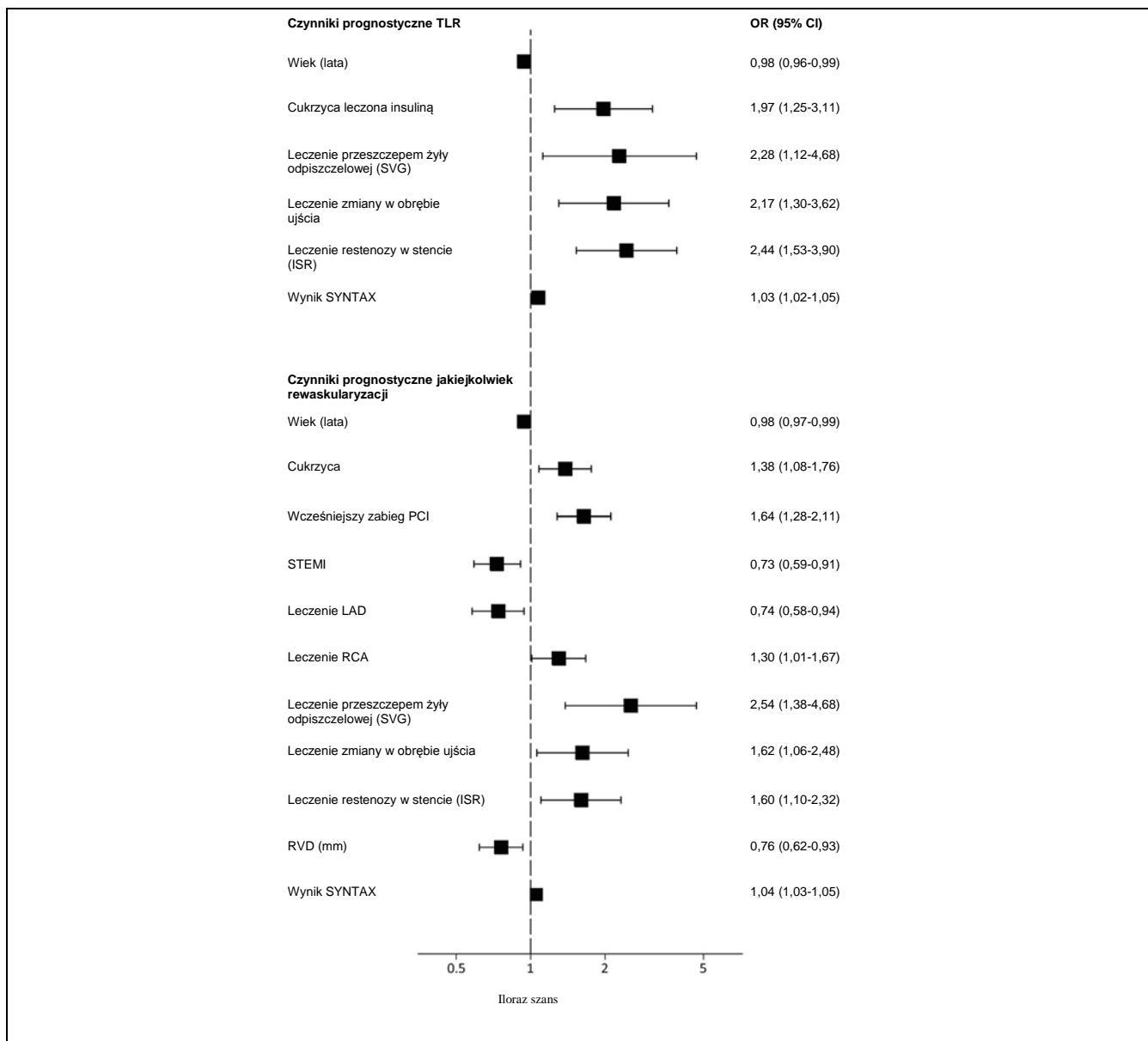
Pod względem bezpieczeństwa, stosowanie R-ZES i EES wiąże się z porównywalnym ryzykiem zgonu sercowego, zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencie w okresie 4 lat. Na uwagę zasługuje fakt, że wskaźniki bardzo późnej ( $\geq 1$  rok) zakrzepicy w stencie były bardzo niskie (0,4% dla obu urządzeń). Te wyniki są zgodne z niedawnymi obserwacjami wskazującymi, że ryzyko zakrzepicy w stencie nie stanowi ograniczenia stosowania DES (7-10).

Zaobserwowano istotną różnicę między wynikami związanymi z pacjentem i stentem po 4 latach. Pierwsze z nich wiązały się z 2-krotnie wyższym wskaźnikiem zdarzeń, co oznacza, że co najmniej 50% zdarzeń niepożądanych po implantacji DES nie ma związku z wszczepionym urządzeniem, ale z progresją choroby wieńcowej w nieleczonych miejscach. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do procedur ponownej rewaskularyzacji, wśród których zdarzenia TLR stanowią mniej niż połowę wszystkich ponownych rewaskularyzacji. Dlatego też optymalizacja wtórnej profilaktyki i leczenia farmakologicznego wydaje się również ważna jak wstępny wybór między różnymi rodzajami DES nowej generacji.

Czynniki prognostyczne TLR zidentyfikowane w niniejszej analizie są porównywalne z czynnikami prognostycznymi ustalonymi w poprzednich badaniach z DES wczesnej generacji i niepowlekkanymi stentami metalowymi (11-15). Cechy angiograficzne złożoności CAD, w tym wynik SYNTAX, stanowiły silne czynniki prognostyczne TLR. W odniesieniu do cech klinicznych, wiek i cukrzyca nadal stanowią istotne czynniki predykcyjne TLR (11,15). Warto zauważyć, że pacjenci leczeni przy użyciu DES nowej generacji wykazują te same czynniki prognostyczne TLR jak pacjenci leczeni przy użyciu DES wczesnej generacji. Oznacza to, że skuteczność DES nowej generacji pozostaje ograniczona przez te same cechy kliniczne i angiograficzne, które wpływały na skuteczność DES wczesnej generacji.

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących czynników prognostycznych progresji choroby poza zmianę docelową wśród pacjentów leczonych przy użyciu implantacji stentu wieńcowego. Nasze wyniki są zgodne z wynikami badania PROSPECT (Dostarczenie obserwacji regionalnych w celu zbadania czynników prognostycznych zdarzeń wieńcowych, ang. Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) w odniesieniu do wpływu cukrzycy i wcześniejszego zabiegu PCI na jakąkolwiek rewaskularyzację (16). Ponadto zidentyfikowano brak zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, lokalizację zmian chorobowych, średnicę naczyń odniesienia i wynik SYNTAX jako czynniki prognostyczne progresji choroby. Dlatego też, oprócz wyjściowego stanu klinicznego, angiograficzna złożoność CAD wydaje się odgrywać istotną rolę w progresji choroby. Chociaż TLR stanowi mniej niż połowę powtórnych rewaskularyzacji, czynniki prognostyczne TLR i jakiegokolwiek rewaskularyzacji nakładają się w dużym stopniu. Sugeruje to, że restenoza i progresja CAD w nieleczonych miejscach ulegają wpływowi podobnych czynników klinicznych i angiograficznych.

**Ograniczenia badania** Po pierwsze, jest to analiza post-hoc badania, które nie było pierwotnie przeznaczone do zbadania progresji CAD. Jednakże TLR i jakąkolwiek rewaskularyzacja stanowiły



Ryc. 4

### Niezależne czynniki prognostyczne rewaskularyzacji docelowej zmiany chorobowej oraz jakiegokolwiek rewaskularyzacji

Niezależne czynniki prognostyczne rewaskularyzacji zmiany docelowej (**góra**) i jakiegokolwiek rewaskularyzacji (**dół**) CI = przedział ufności; ISR = restenoza w stencie; LAD = gałąź zstępująca lewej tętnicy wieńcowej; OR = iloraz szans; PCI = przeszłokrotna interwencja wieńcowa; RCA = prawa tętnica wieńcowa; RVD = średnica naczynia odniesienia; STEMI = zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST; SVG = przeszczep żyły odpiszczelowej; SYNTAX = Synergia między PCI z użyciem stentu Taxus i zabiegiem kardiochirurgicznym.

wstępnie określone drugorzędowe punkty końcowe oceniane przez zaślepioną komisję ds. zdarzeń klinicznych. Po drugie, analiza wyników zależnych od pacjenta i stentu nie została wstępnie określona i powinna być uważana za analizę generującą hipotezę. Po trzecie, dane dotyczące przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowanych leków (oprócz DAPT) nie były dostępne, dlatego też nie było możliwe określenie wpływu przestrzegania zaleceń na wystąpienie restenozy i progresji choroby wieńcowej. Ponadto przeanalizowano czynniki prognostyczne w populacji ogólnej niezależnie od przydzielonego stentu. Jednakże rodzaj stentu nie okazał się czynnikiem prognostycznym TLR lub jakiegokolwiek rewaskularyzacji.

### Wnioski

Po 4 latach obserwacji, wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności R-ZES i EES były zbliżone. TLR stanowiły mniej niż połowę wszystkich procedur ponownej rewaskularyzacji. Czynniki prognostyczne związane z pacjentem i leczoną zmianą dotyczące ryzyka TLR oraz jakiegokolwiek rewaskularyzacji nakładały się znacząco.

### Podziękowania

Autorzy składają podziękowania następującym osobom: dr Minglei Liu, dr Yun Peng, lek. med. Frank van Leeuwen i

mgr Miraida Weldom z Medtronic za wykonanie analiz  
statystycznych i udział w prowadzeniu badania.

Prośby o przedruk i adres do korespondencji: Dr Stephan Windecker, Department of Cardiology, Swiss Cardiovascular Center Bern, Bern University Hospital, Freiburgstrasse, 3010 Berno, Szwajcaria. E-mail: [stephan.windecker@insel.ch](mailto:stephan.windecker@insel.ch).

## PIŚMIENNICTWO

1. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254–65.
2. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet* 2011;377:1241–7.
3. Tandjung K, Sen H, Lam MK, et al. Clinical outcome following stringent discontinuation of dual antiplatelet therapy after 12 months in real-world patients treated with second-generation zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents: 2-year follow-up of the randomized TWENTE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2406–16.
4. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136–46.
5. Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention* 2010;5:871–4.
6. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.
7. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393–402.
8. Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012;125:1110–21.
9. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013;382:1879–88.
10. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–91.
11. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428–36.
12. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366–70.
13. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:645–52.
14. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:2293–300.
15. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation* 2012;126:1225–36.
16. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.

Słowa kluczowe: populacja *all-comers* ☐ stent(y) uwalniający lek ☐  
stent(y) uwalniający ewerolimus ☐ wyniki długoterminowe ☐ stent(y)  
uwalniający zotarolimus Resolute

## ZAŁĄCZNIK

Dodatkowe tabele i wykresy: patrz wersja online niniejszego artykułu.