



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

I Klinika Kardiologii

Sylwia Iwańczyk

**Skuteczność i bezpieczeństwo rusztowań bioresorbowalnych w leczeniu
zwężeń na podziale tętnic wieńcowych**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Aleksander Araszkiewicz

Poznań 2020

Podziękowania

Pragnę podziękować mojemu Promotorowi dr hab. med. Aleksandrowi Araszkiewiczowi za wsparcie oraz niegasnącą wiarę we mnie, których doświadczałam na każdym etapie mojej dotychczasowej drogi zawodowej. Dziękuję za zainspirowanie mnie do pracy naukowej i pomoc w stawianiu pierwszych samodzielnych kroków klinicznych.

Dziękuję Panu prof. dr hab. med. Maciejowi Lesiakowi za nieustające wsparcie w rozwoju zawodowym, jego otwartość i gotowość do dzielenia się bezcennym doświadczeniem.

*Pragnę podziękować Pani prof. dr hab. med. Tatianie Mularrek –Kubzdeli za życzliwość i wsparcie w realizacji zawodowych planów,
oraz*

Koleżankom i Kolegom z I Kliniki Kardiologii za miłą atmosferę i pomoc w realizacji pracy.

Szczególne podziękowania chciałabym przekazać mojemu mężowi Karolowi, który towarzyszy mi niestrudzenie w realizowaniu moich zawodowych marzeń.

Dziękuję mu za nieustającą cierpliwość, wiarę i motywację.

Dziękuję mojej Rodzinie i Przyjaciółom za ich bezcenne wsparcie i wyrozumiałość.

Wykaz użytych skrótów

ACS	<i>ang. acute coronary syndrome</i> , ostry zespół wieńcowy
ARC	<i>ang. Academic Research Consortium</i> , Akademickie Konsorcjum Naukowe
BARC	<i>ang. Bleeding Academic Research Consortium</i> , skala krwawień Akademickiego Konsorcjum Naukowego
BMS	<i>ang. bare metal stent</i> , stent metalowy
BVS	<i>ang. bioresorbable vascular scaffold</i> , rusztowanie bioresorbowalne
CABG	<i>ang. coronary artery bypass graft</i> , bezpośrednia rewaskularyzacja mięśnia sercowego
ChNS	choroba niedokrwienna serca
CTO	<i>ang. chronic total occlusion</i> , przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej
Cx	<i>ang. circumflex artery</i> , tętnica okalająca
DAPT	<i>ang. dual antiplatelet therapy</i> , podwójna terapia przeciwplateletowa
DCB	<i>ang. drug coated balloon</i> , balon pokryty lekiem
DES	<i>ang. drug eluting stent</i> , stent uwalniający lek antyproliferacyjny
Dg	<i>ang. diagonal branch</i> , gałąź diagonalna
DoCE	<i>ang. device-oriented composite endpoint</i> , złożony punkt końcowy zorientowany na urządzenie
DS	<i>ang. diameter stenosis</i> , procentowe zwężenie średnicy naczynia
EBC	<i>ang. European Bifurcation Club</i> , Europejski Klub Bifurkacyjny
EES	<i>ang. everolimus eluting stent</i> , stent uwalniający ewerolimus
EKG	elektrokardiogram
ES	<i>ang. elective 2-stent strategy</i> , strategia 2-stentowa elektywna
ESC	<i>ang. European Society of Cardiology</i> , Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESS	<i>ang. endothelial shear stress</i> , siły ścinające śródbłónka
FKBI	<i>ang. final kissing balloon inflation</i> , technika „całujących się balonów”
GFR	<i>ang. glomerular filtration rate</i> , współczynnik przesączania kłębuszkowego,

	wskaźnik filtracji kłębuszkowej
IDDM	<i>ang. insulin dependent diabetes mellitus</i> , cukrzyca insulinozależna
ID-TLR	<i>ang. ischemia-driven target-vessel revascularization</i> , ponowna rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia w zakresie naczynia docelowego
IVUS	<i>ang. intravascular ultrasound</i> , ultrasonografia wewnątrzwieńcowa
IQR	<i>ang. interquartile range</i> , rozstęp międzykwartyłowy
LAD	<i>ang. left anterior descending coronary artery</i> , tętnica zstępująca przednia
LLL	<i>ang. late lumen loss</i> , późna utrata światła naczynia wieńcowego
LM	<i>ang. left main</i> , pień główny
LVEF	<i>ang. left ventricular ejection fraction</i> , frakcja wyrzutowa lewej komory
MACE	<i>ang. major adverse cardiac events</i> , poważne incydenty sercowo-naczyniowe
MB	<i>ang. main branch</i> , gałąź główna
Mg	<i>ang. marginal branch</i> , gałąź marginalna
MI	<i>ang. myocardial infarction</i> , zawał serca
MLA	<i>ang. minimal lumen area</i> , minimalna powierzchnia światła naczynia
MLD	<i>ang. minimal lumen diameter</i> , minimalna średnica światła naczynia
MV	<i>ang. main vessel</i> , naczynie główne
MVD	<i>ang. multivessel disease</i> , choroba wielu naczyń wieńcowych
NC	<i>ang. Non-Complaint</i> , niepodatny balon
NSTEMI	<i>ang. non ST-segment elevation myocardial infarction</i> , zawał serca bez uniesienia odcinka ST
OCT	<i>ang. optical coherence tomography</i> , optyczna tomografia koherencyjna
OFDI	<i>ang. optical frequency domain imaging</i> , OCT wysokiej rozdzielczości
PCI	<i>ang. percutaneous coronary intervention</i> , przezskórna interwencja wieńcowa
PDLLA	<i>ang. poly-DL-lactic acid</i> , kwas poli-D-laktydowy
PES	<i>ang. paclitaxel eluting stent</i> , stent uwalniający paklitaksel

PLLA	<i>ang. poly L-lactic acid</i> , polimer kwasu mlekowego
POBA	<i>ang. plain old balloon angioplasty</i> , przezskórna angioplastyka balonowa
POT	<i>ang. proximal optimization technique</i> , proksymalna optymalizacja stentu
PS	<i>ang. provisional side branch stenting strategy</i> , technika jednostentowa
PSP	<i>ang. predilatation, sizing, post-dilatation</i> , predylatacja, wymiarowanie naczyń, postdylatacja
RBP	<i>ang. rated burst pressure</i> , maksymalne ciśnienie rozprężania
RCA	<i>ang. right coronary artery</i> , prawa tętnica wieńcowa
RPD	<i>ang. ramus posterior descendens</i> , gałąź zstępująca tylna
RR	<i>ang. risk reduction</i> , redukcja ryzyka
RVD	<i>ang. reference vessel diameter</i> , referencyjna średnica leczonego naczyń
SB	<i>ang. side branch</i> , gałąź boczna SB
SES	<i>ang. sirolimus eluting stent</i> , stent uwalniający sirolimus
ST	<i>ang. stent thrombosis</i> , zakrzepica w stencie
STEMI	<i>ang. ST-segment elevation myocardial infarction</i> , zawał serca z uniesieniem odcinka ST
TLR	<i>ang. target lesion revascularization</i> , ponowna rewaskularyzacja tej samej zmiany
TVMI	<i>ang. target vessel myocardial infarction</i> , zawał serca spowodowany zmianami w tym samym naczyniu
TVF	<i>ang. target vessel failure</i> , niewydolność leczonego naczyń
TVR	<i>ang. target vessel revascularization</i> , ponowna rewaskularyzacja leczonego naczyń
UA	<i>ang. unstable angina</i> , niestabilna choroba wieńcowa
QCA	<i>ang. quantitative coronary angiography</i> , ilościowa angiografia wieńcowa

Spis treści

1. Wstęp	8
1.1. Choroba niedokrwienność serca	8
1.2. Angioplastyka wieńcowa	8
1.3. Rusztowanie bioresorbowalne Absorb BVS™	12
1.3.1. Budowa platformy (rusztowania)	12
1.3.2. Ogólne zasady implantacji Absorb BVS™	13
1.3.3. Leczenie przeciwplatek po implantacji BVS	15
1.3.4. Doświadczenia kliniczne z rusztowaniem Absorb BVS™	15
1.4. Podział (bifurkacja) tętnic wieńcowych	17
1.4.1. Strategie leczenia zmian na podziałach tętnic wieńcowych	21
1.4.2. Zastosowanie rusztowań bioresorbowalnych na podziale tętnic wieńcowych	23
2. Założenia i cele pracy	27
2.1. Założenia pracy	27
2.2. Cele pracy	27
3. Materiał i metody	29
3.1. Grupa badana	29
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia	29
3.2.1. Kryteria włączenia	29
3.2.2. Kryteria wyłączenia	30
3.3. Opis zastosowanego urządzenia	30
3.4. Postępowanie przed zabiegiem	30
3.5. Zabieg angioplastyki wieńcowej	31
3.6. Optyczna tomografia koherencyjna	34
3.7. Podwójna terapia przeciwplatekowa po zabiegu implantacji BVS	35
3.8. Porównanie z historyczną grupą stentów uwalniających lek antyproliferacyjny II generacji (DES II)	36
3.9. Obserwacja i punkty końcowe	36
3.10. Definicje zdarzeń klinicznych	37
3.11. Analiza statystyczna	39

4. Wyniki	41
4.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna	41
4.2. Charakterystyka angiograficzna	42
4.3. Parametry techniczne oraz bezpośrednie wyniki zabiegu	45
4.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantacji rusztowania bioresorbowalnego Absorb BVS™ w zmianach na podziale tętnic wieńcowych w obserwacji krótko- i długoterminowej	48
4.5. Porównanie wyników odległych leczenia zmian na podziale tętnic wieńcowych z zastosowaniem Absorb BVS™ vs DES II generacji (grupa historyczna)	50
4.6. Wpływ zastosowania optycznej tomografii koherencyjnej na odległe wyniki angioplastyki wieńcowej z implantacją BVS	55
4.7. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności implantacji BVS techniką PSP (predylatacja, właściwe wymiarowanie naczynia, postdylatacja)	57
4.8. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwplatekowej z zastosowaniem strategii deeskalacyjnej	59
5. Dyskusja	64
5.1. Ocena skuteczności oraz techniki implantacji BVS w zmianach na podziale tętnic wieńcowych	65
5.2. Wyniki leczenia zmian na bifurkacji za pomocą BVS	70
5.3. Porównanie BVS z grupą DES II generacji	73
5.4. Perspektywy rozwoju stentów bioresorbowalnych	74
6. Ograniczenia pracy	76
7. Wnioski	77
8. Streszczenie	78
9. Abstract	84
10. Wykaz rycin i tabel	90
10.1. Wykaz rycin	90
10.2. Wykaz tabel	91
11. Piśmiennictwo	92

1. Wstęp

1.1. Choroba niedokrwienna serca

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) stanowi najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce, a przedwczesna umieralność osiąga poziom blisko 2,5-krotnie wyższy niż w krajach Europy Zachodniej [1]. W ostatnich dekadach zauważalny jest jednak znaczący spadek śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Wynika on zarówno z pozytywnego oddziaływania na czynniki ryzyka miażdżycy, nowoczesnej farmakoterapii, a także z szybkiego rozwoju leczenia zabiegowego (rewaskularyzacyjnego). Wybór metody leczenia uzależniony jest od postaci klinicznej i zaawansowania choroby. Dysponujemy obecnie terapią farmakologiczną oraz rewaskularyzacją mięśnia sercowego za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) lub operacji pomostowania wieńcowego (ang. coronary artery bypass graft, CABG) [2]. PCI stała się prawdziwym przełomem w leczeniu inwazyjnym choroby niedokrwiennej serca, szybko rozprzestrzeniając się i stopniowo ograniczając rolę zabiegów CABG do przypadków zaawansowanej choroby trójnaczyniowej. Wzrost liczby wykonywanych zabiegów diagnostycznych i leczniczych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ang. acute coronary syndrome, ACS) w pierwszych godzinach od wystąpienia bólu wiąże się z redukcją liczby zgonów, kolejnych zawałów i udarów mózgu w obserwacji krótko- i długoterminowej [3]. Również w przypadku stabilnej choroby wieńcowej z udokumentowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego, chorzy z grupy wysokiego ryzyka odnoszą istotnie większe korzyści z rewaskularyzacji niż wyłącznie z optymalnej farmakoterapii [4].

1.2. Angioplastyka wieńcowa

Pierwszą metodą leczenia interwencyjnego istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych była przezskórna angioplastyka balonowa (ang. plain old balloon angioplasty, POBA),

zapoczątkowana w 1977 roku przez Andreasa Grüntziga [5]. Zmodyfikował on technikę zabiegu wewnątrznaczyniowego, stosowaną uprzednio w leczeniu pacjentów ze zwężeniami w tętnicach obwodowych. Zabieg poprawił rokowanie u chorych z zawałem serca, istotnie zredukował objawy u pacjentów stabilnych i zaczął stanowić istotną alternatywę dla CABG. Jednakże, w wyniku mechanicznego urazu ściany naczynia podczas inflacji cewnika balonowego niejednokrotnie dochodziło do dyssekcji, predysponującej do wystąpienia ostrej okluzji tętnicy wieńcowej (5–8% zabiegów POBA). Ponadto, obecność dużego zwężenia rezydualnego po zabiegu oraz nasilenie procesu negatywnej przebudowy naczynia skutkowało zwiększoną częstością restenozy (30–60%) [6,7], co w istotnym stopniu ograniczyło rolę POBA jako jedynej formy rewaskularyzacji mięśnia sercowego i przyczyniło się do wprowadzenia pod koniec lat 90. XX wieku powszechnego użycia stentów metalowych (ang. bare metal stent, BMS) [8]. Stenty BMS znacznie poprawiły bezpieczeństwo zabiegów PCI, głównie poprzez zmniejszenie ryzyka okołozabiegowego zamknięcia naczynia oraz istotnie zmniejszyły częstość nawrotu zwężenia (restenozy) w obrębie leczonej zmiany [6]. Mimo to, powtórna rewaskularyzacja tej samej zmiany (ang. target lesion revascularization, TLR) z powodu restenozy nadal była konieczna u 16–40% pacjentów [9-10]. Wynikało to z nadmiernej proliferacji miofibroblastów w przebiegu nasilonych mechanizmów zapalnych w procesie gojenia i przebudowy ściany tętnicy w odpowiedzi na ciało obce. W celu przezwyciężenia powyższych ograniczeń, wprowadzono stenty uwalniające lek antyproliferacyjny (ang. drug eluting stent, DES). Stent ten zbudowany jest z platformy, czyli metalowego rusztowania, oraz polimeru, w którym zawieszona jest stopniowo uwalniana substancja o działaniu antyproliferacyjnym (np. paklitaksel, sirolimus, ewerolimus, biolimus i in). Pierwszym dostępnym na rynku stentem uwalniającym lek antyproliferacyjny (DES I generacji) był Cypher™ (Cordis, Miami Lakes, FL, USA), zbudowany z grubych, stalowych pręseł (140µm) pokrytych cienką (10µm) warstwą polimeru, którego zadaniem było

kontrolowanie uwalniania leku do ściany naczynia, w tym przypadku sirolimusu [11]. Korzyści z implantacji stentu uwalniającego sirolimus (*ang. sirolimus eluting stent, SES*) w porównaniu do BMS potwierdzono w badaniach randomizowanych, m.in. w badaniu RAVEL, gdzie wykazano istotną redukcję TLR oraz poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (*ang. major adverse cardiac events, MACE*) w obserwacji odległej [12]. Z kolei w badaniu SIRIUS, do którego włączono pacjentów również ze zmianami złożonymi, wykazano istotną redukcję TLR w grupie SES [13].

Pierwszym stentem uwalniającym paklitaksel (*ang. paclitaxel eluting stent, PES*) był stent Taxus™. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniu TAXUS II [14], w którym stenty PES w porównaniu ze stentami metalowymi istotnie zmniejszyły częstość ponownej rewaskularyzacji leczonego naczynia (*ang. target vessel revascularization, TVR*) oraz leczonej zmiany (TLR) w obserwacji 5-letniej, bez wpływu na ryzyko zgonu oraz zawału serca.

W kolejnych latach, w miarę wzrostu liczby implantowanych stentów DES, pojawiały się informacje o rosnącym odsetku zakrzepic w stentach, wiele miesięcy, a nawet lat po implantacji. Przyczyniło się do tego najprawdopodobniej kilka czynników, m.in. mała biokompatybilność polimerów pokrywających przeszła stentów [15] i związany z tym, długotrwały odczyn zapalny z naciekami eozynofilów i komórek olbrzymich. Ponadto, zjawisko późnego śródbłonkowania grubych przeszła stentu prowadziło do aktywacji czynników tkankowych i indukcji krzepnięcia. Finn i wsp. wskazują, że stopień endotelializacji, mierzony stosunkiem liczby fragmentów przeszła stentu pokrytych śródbłonkiem do całego stentu jest najsilniejszym morfometrycznym czynnikiem predykcyjnym zakrzepicy [16]. Dodatkowym ograniczeniem polimerów stosowanych w DES pierwszej generacji była możliwość pęknięcia lub złuszczenia, prowadzące do nieskutecznej dystrybucji leku, a co za tym idzie nadmiernej proliferacji neointymy w stencie.

Wprowadzenie stentów nowej generacji, takich jak Xience™ czy Promus™ uwalniających ewerolimus (ang. everolimus eluting stent, EES) lub Endaevor™ pokryty zotarolimusem, zmniejszyło częstość ponownych rewaskularyzacji o 10–20% w porównaniu z DES I generacji [17]. Ponadto, uzyskano redukcję częstości zgonów, zawałów serca i zakrzepicy w stencie. Do poprawy wyników przyczyniło się udoskonalenie konstrukcji samych stentów, głównie poprzez zredukowanie grubości przęseł oraz warstwy polimeru, jak również wprowadzenie polimerów o dużej biokompatybilności. Dodatkowo, nowoczesne leki o właściwościach antyproliferacyjnych przyspieszyły endotelializację przęseł stentu w porównaniu z DES I, zmniejszając ryzyko zakrzepicy [18]. W badaniu SPIRIT IV wykazano przewagę EES nad PES w redukcji MACE oraz TVR w obserwacji rocznej, bez wpływu na częstość zgonów sercowo-naczyniowych i zawałów serca [19]. W badaniu COMPARE wykazano ponadto istotną redukcję zawałów serca oraz pewnej i prawdopodobnej zakrzepicy w stencie w grupie EES vs PES w obserwacji 2-letniej [20].

Kolejnym krokiem było udoskonalenie techniki leczenia inwazyjnego zmian złożonych, obejmujących również rozgałęzienia tętnic wieńcowych. Klasyczne stenty DES nie mogą skutecznie zabezpieczyć jednocześnie obu naczyń w przypadku implantacji tylko jednego stentu. W związku z tym, rozwinęły się liczne techniki stentowania zmian na bifurkacji z użyciem dwóch lub więcej stentów. Dalszy postęp badań doświadczalnych na modelach (tzw. bench tests), sprawił, że techniki te uległy modyfikacji i udoskonaleniu, co poprawiło wyniki zabiegów. Nadal jednak wydaje się, że pojedynczy stent implantowany do głównego naczynia, z odpowiednim zabezpieczeniem bocznicy, jest najlepszym rozwiązaniem w przypadku większości zmian obejmujących podział tętnicy wieńcowej [21]. Szczegółowo techniki leczenia zmian na podziałach tętnicy wieńcowej zostały przedstawione w podrozdziale 1.4.1.

1.3. Rusztowanie bioresorbowalne Absorb BVS™

Pomimo istotnego udoskonalenia stentów DES nowej generacji, istnieją pewne ograniczenia ich zastosowania. Wynikają one przede wszystkim z permanentnej obecności materiału obcego w naczyniu, indukującego m.in. stan zapalny oraz reakcję nadwrażliwości. Pęknięcia i złamania przęseł stentu lub nabyta malapozycja (nieprawidłowe przyleganie stentu do ściany naczynia) zwiększają ryzyko bardzo późnej zakrzepicy w stencie, wymuszając konieczność przedłużonej terapii przeciwplatekowej. Ponadto, metalowe rusztowanie upośledza funkcję naczynioruchową tętnicy, zwłaszcza w przypadku implantacji wielu stentów do jednego naczynia. Ograniczenia te doprowadziły do opracowania technologii stentów bioresorbowalnych.

Począwszy od lat 80. XX wieku analizie poddawanych było wiele materiałów biodegradowalnych, które mogłyby posłużyć jako budulec stentów. Decydującymi właściwościami były: 1) biokompatybilność; 2) właściwości mechaniczne rusztowania; 3) właściwości fizykochemiczne materiału oraz 4) optymalny czas bioresorpcji. Spośród wszystkich dostępnych i testowanych technologii najszersze zastosowanie uzyskało bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe Absorb BVS™ (ang. Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS) wyprodukowane przez firmę Abbott Vascular (Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone). Stent ten uzyskał certyfikat CE (ang. Conformance Europeenne) w styczniu 2011 roku. Jednakże, ze względu na wątpliwości dotyczące jego bezpieczeństwa, które będą omówione w dalszej części pracy, od 2017 roku Absorb BVS™ został wycofany z rynku europejskiego [22].

1.3.1. Budowa platformy (rusztowania)

Stent został wykonany z polimeru kwasu mlekowego (ang. poly L-lactic acid, PLLA), pokrytego poli-D-laktydem (ang. poly-DL-lactic acid, PDLLA), który zawiera i uwalnia lek antyproliferacyjny ewerolimus. Proces biodegradacji BVS trwa około 24 miesiące. Polega na

hydrolizie wiązań estrowych PLLA oraz PDLLA i powstaniu cząsteczek kwasu mlekowego, które są następnie fagocytowane przez makrofagi. Ostatecznie w cyklu Krebsa dochodzi do powstania dwutlenku węgla i wody. Tempo uwalniania leku antyproliferacyjnego jest zbliżone do stentów Xience (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone). Konieczne jest podkreślenie, że Absorb jest stentem gruboprzędowym, a średnica pojedynczego przęsła wynosi 156 μm . Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi Absorb BVS™ przeznaczony był dla pacjentów ze zmianami de novo o długości ≤ 24 mm oraz referencyjnej średnicy leczonego naczynia ≥ 2.5 mm i ≤ 3.75 mm. Przeciwwskazania obejmują nadwrażliwość lub alergię na leki przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne, jak również poszczególne komponenty stentu. Ponadto, na podstawie zebranych danych naukowych, stentu nie powinno się stosować do leczenia zmian na podziale tętnic wieńcowych, w graftach, zarówno żylnych jak i tętniczych, u pacjentów z nadmierną krętością naczynia proksymalnie do zmiany lub zwapnieniami o umiarkowanym i znacznym nasileniu. Nie zalecano implantacji BVS również w przypadku niezabezpieczonej choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej, przewlekłych niedrożności tętnicy (ang. chronic total occlusion, CTO) oraz w chorobie 3-naczyniowej i świeżym zawale serca [23].

1.3.2. Ogólne zasady implantacji Absorb BVS™

Zabieg PCI z zastosowaniem Absorb BVS powinien być przeprowadzony przez doświadczonych i odpowiednio przeszkolonych operatorów.

Przygotowanie do implantacji rusztowania Absorb uwzględnia ocenę wielkości naczynia, morfologii blaszki miażdżycowej ze szczególnym uwzględnieniem zwapnień oraz ocenę możliwości doprowadzenia stentu do miejsca zwężenia, głównie poprzez ocenę krętości naczynia przed zmianą. Ponadto, wskazana jest predylatacja w celu odpowiedniego przygotowania naczynia.

Ocena wielkości naczynia

Stent bioresorbowalny w przeciwieństwie do stentu metalowego nie ma właściwości kowalnych i ciągliwych, a zatem rozprężenie ponad wyznaczony limit, grozi pęknięciem jego przęseł. Według zaleceń producenta obowiązkowe było wykonanie angiografii ilościowej (ang. quantitative coronary angiography, QCA) w celu prawidłowego doboru średnicy rusztowania. W przypadku implantacji stentu na bifurkacji tętnic wieńcowych wskazana była angiografia ilościowa dedykowana bifurkacji. Niewątpliwie złotym standardem oceny naczynia, pod względem wymiarów i morfologii blaszki miażdżycowej, są badania wewnątrzwieńcowe, tj. optyczna tomografia koherencyjna (ang. optical coherence tomography, OCT) i ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (ang. intravascular ultrasound, IVUS) [24]. Jednakże, ze względu na koszt i ograniczoną dostępność, badania te wykorzystywane były w ograniczonym zakresie.

Predylatacja i wybór strategii

Przed implantacją rusztowania niezbędne było odpowiednie przygotowanie blaszki miażdżycowej poprzez skuteczną predylatację, definiowaną jako poszerzenie z rezydualnym zwężeniem mniejszym niż 40%. Zalecane były balony pół- lub niepodatne [ang. semi-, non-compliant (NC)] o średnicy równej wielkości planowanego stentu lub 0,5 mm mniejsze. Długość zastosowanego rusztowania powinna była obejmować co najmniej 2-milimetrowy odcinek naczynia przed i za zwężeniem. W przypadku zmian długich możliwe było zastosowanie maksymalnie dwóch stentów BVS po 28 mm. Zatem dopuszczalna długość zwężenia mogła wynosić 48 mm (dodatkowo 4 mm nakładania się rusztowań, 4 mm marginesu niezwązonego naczynia). W przypadku implantacji dwóch stentów, pierwszy powinien być implantowany dystalnie, drugi proksymalnie z zakładką 1-4 mm. Liczba zastosowanych stentów podczas jednego zabiegu wielonaczyniowego limitowana była całkowitą dopuszczalną dawką ewerolimusu, która zawarta jest w łącznej długości 94 mm rusztowania [24].

Implantacja

System doprowadzający stent Absorb BVS™ jest kompatybilny z cewnikiem o rozmiarze co najmniej 6F (minimalna wewnętrzna średnica 0,07"). Wprowadzenie rusztowania w obręb zmiany wymagało zachowania dużej ostrożności, unikania forsownego pokonywania oporów, zwłaszcza techniki „dottering”. Implantacja powinna odbywać się poprzez stopniowe zwiększanie ciśnienia o 2 atm co 5 s, nie przekraczając maksymalnego ciśnienia rozprężania określonego przez RBP (ang. rated burst pressure) dla danego stentu. Czas inflacji balonu powinien wynosić co najmniej 30 s [24].

Postdylatacja

Gruboprzędłowa struktura oraz właściwości mechaniczne stentu zwiększają również ryzyko jego malapozycji, a tym samym zakrzepicy i restenozy w stencie [25]. Zatem, gdy istnieje podejrzenie nieodpowiedniego rozprężenia i przylegania stentu, wskazana jest postdylatacja. Doskonałą techniką umożliwiającą ocenę apozycji przeseł stentu do ściany naczynia oraz jednocześnie właściwy dobór średnicy cewnika balonowego do postdylatacji są IVUS i OCT [26,27]. Do postdylatacji wskazane jest użycie krótkiego niepodatnego balonu rozprężonego wysokimi ciśnieniami do maksymalnej średnicy 0,5 mm większej od nominalnej średnicy rusztowania [24].

1.3.3. Leczenie przeciwplatek po implantacji BVS

Podwójne leczenie przeciwplatekowe zalecane było początkowo przez okres 6 miesięcy lub dłużej w zależności od wskazań klinicznych. Jednakże, ze względu na doniesienia o zwiększonym ryzyku zakrzepicy w stencie, zalecany czas podwójnej terapii przeciwplatekowej został wydłużony do minimum roku [28].

1.3.4. Doświadczenia kliniczne z rusztowaniem Absorb BVS™

Bezpieczeństwo zastosowania Absorb 1.0 wykazano w prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ABSORB Cohort A, do którego włączono 30 pacjentów

z pojedynczymi, prostymi zmianami de novo w naczyniach wieńcowych [29]. Wykazano powrót funkcji wazomotorycznej oraz funkcji endotelium w zakresie leczonego segmentu po 2 latach od implantacji Absorb. Po 6 miesiącach w badaniu IVUS średnia późna utrata światła naczynia (ang. late lumen loss, LLL) wyniosła $0,43 \pm 0,37$ mm, a po 2 latach $0,48 \pm 0,28$ mm. Grubość neointimy była porównywalna do stentów Xience. W 42-miesięcznej obserwacji wykazano jedynie jeden poważny incydent sercowo-naczyniowy, bez zakrzepicy w stencie. Jednakże, w związku z niezadowalającym LLL, opracowano i wprowadzoną ulepszoną konstrukcję stentu – Absorb 1.1, w której rusztowanie stentu składa się z obręczy o strukturze falistej ustawionych w sposób monofazowy, połączonych podłużnymi mostkami. Nowa konstrukcja zwiększyła siłę radialną stentu, poprawiła jego dostarczalność oraz apozycję do ściany naczynia. Początkowo stent oceniono w prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ABSORB Cohort B, do którego włączono 101 pacjentów z jedną lub dwoma zmianami de novo w tętnicach wieńcowych. Jednej połowie chorych, koronarografię z obrazowaniem wewnątrznaczyniowym (IVUS, OCT) wykonano po 6 miesiącach i 2 latach, drugiej połowie po 12 miesiącach i 3 latach [30]. Średnia utrata światła naczynia po 6 miesiącach wyniosła $0,19 \pm 0,18$ mm, natomiast po 2 latach $0,27 \pm 0,20$ mm. Ponadto, powierzchnia poprzeczna rusztowania w badaniach wewnątrznaczyniowych istotnie się powiększyła z $7,47 \pm 1,18$ mm² bezpośrednio po implantacji, do $8,34 \pm 1,83$ mm² po 2 latach.

Pojawiały się kolejne badania randomizowane włączające pacjentów również ze zmianami złożonymi. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie ABSORB II obejmujące grupę 501 pacjentów, porównywało Absorb BVS do kobaltowo-chromowego stentu Xience [31]. Wyniki okazały się zaskakujące, bowiem funkcja wazomotoryczna naczynia po 3 latach od zabiegu nie różniła się istotnie pomiędzy grupą leczoną BVS a DES. Ponadto, późna utrata światła naczynia była istotnie większa w grupie BVS. Złożony punkt końcowy zorientowany

na stent wystąpił istotnie częściej w grupie Absorb BVS w porównaniu do grupy Xience (10% vs 5%; $p = 0,04$), głównie w wyniku większej częstości zawału serca spowodowanego zmianami w tym samym naczyniu (ang. target vessel myocardial infarction, TVMI) co uprzednio wszczepiony stent (6% vs 1%; $p = 0,01$), włączając w to zawał okołozabiegowy (4% vs 1%; $p = 0,16$). Badanie ABSORB III również porównywało stent Absorb z Xience, jednakże włączając większą grupę 2008 pacjentów [32]. W obserwacji 3-letniej TVMI występował istotnie częściej w grupie Absorb niż w grupie Xience (8,6% vs 5,9%; $p = 0,03$). Podobnie, zakrzepicę w stencie obserwowano istotnie częściej w grupie Absorb (2,3% vs 0,7%; $p = 0,01$). W nierandomizowanym, prospektywnym badaniu ABSORB EXTEND rozszerzono wskazania do implantacji BVS w zmianach długich oraz zlokalizowanych w tętnicach o małej średnicy (implantowane są BVS o średnicy 2,5 mm oraz 3,0 mm i długości 18 mm oraz 28 mm w maksymalnie 2 tętnicach wieńcowych). Jednakże, ponownie wykluczono pacjentów ze zmianami złożonymi, tj. obejmującymi główny pień, pomosty tętnicze i żyłne, zwężenia restenotyczne, przewlekłe niedrożności, zwężenie ostialne, bifurkacje obejmujące co najmniej 2-milimetrową gałąź boczną [33]. Po roku odsetek MACE i TVF wyniósł odpowiednio 5,1% i 5,5%, a po 24 miesiącach — 7,2% i 8,4%.

W dostępnej literaturze ukazały się liczne wyniki jedno- i wieloośrodkowych rejestrów stosowania Absorb BVS™ w populacji ogólnej, w tym w ostrych zespołach wieńcowych. Ponadto, nadal prowadzone i publikowane są obserwacje odległe, które mają istotne znaczenie ze względu na niepewną skuteczność i bezpieczeństwo rusztowań Absorb oraz dalszy potencjalny rozwój technologii bioresorbowalnych.

1.4. Podział (bifurkacja) tętnic wieńcowych

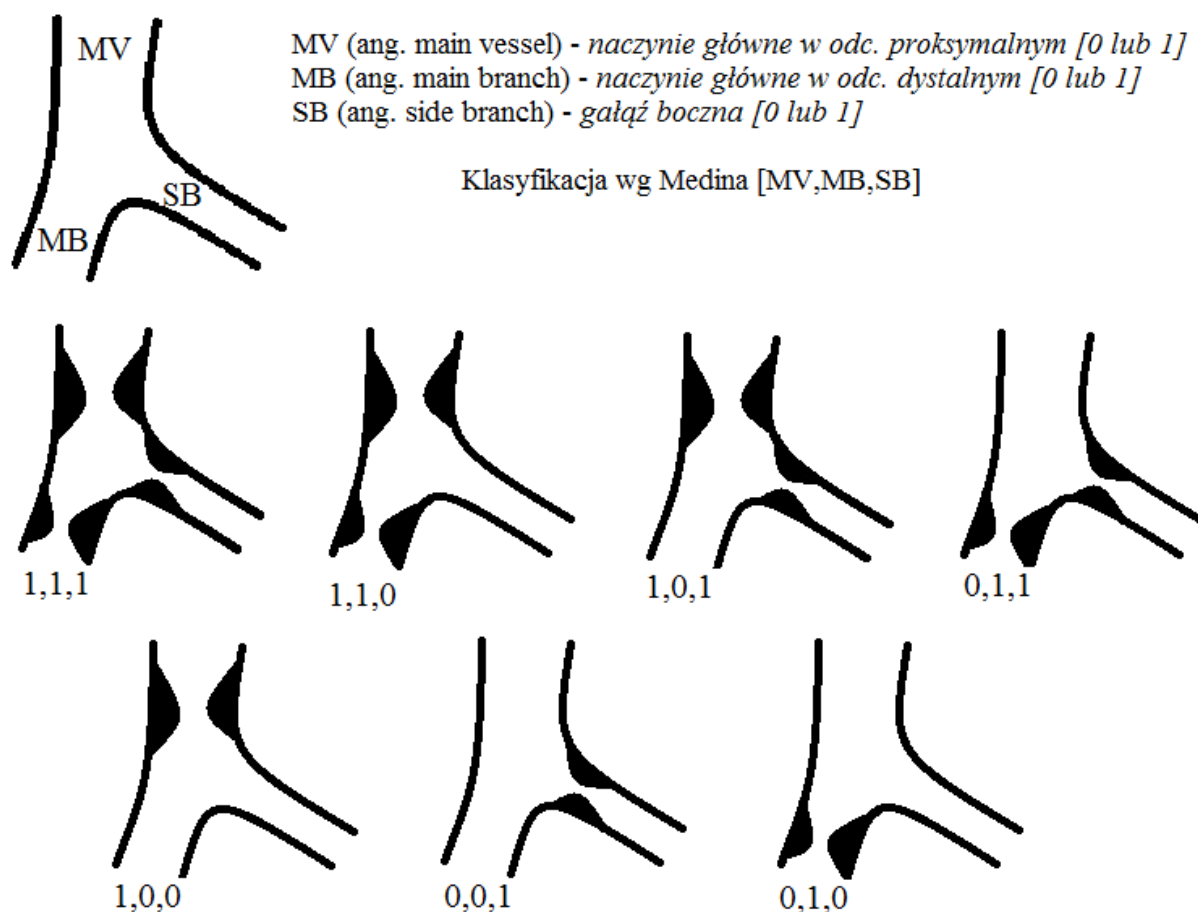
Zwężenie tętnic wieńcowych obejmujące bifurkację (podział) jest to zwężenie w głównej tętnicy nasierdziejowej (ang. main branch, MB) występujące w pobliżu jego rozgałęzienia lub je obejmujące, przy czym gałąź boczna (ang. side branch, SB) jest naczyniem istotnym klinicznie,

którego operator nie chce stracić podczas zabiegu angioplastyki wieńcowej. Uznaje się, że jej średnica w koronarografii powinna wynosić przynajmniej 2 mm.

Zabiegi obejmujące bifurkację tętnic wieńcowych stanowią około 15–20% wszystkich angioplastyk wieńcowych, a wśród pacjentów z chorobą wielonaczyniową przekraczają nawet 70%. Pomimo ogromnego postępu w technice zabiegowej, interwencje przezskórne w miejscu bifurkacji cechują się mniejszą skutecznością oraz obarczone są zwiększonym ryzykiem powikłań okołozabiegowych i odległych. Zabiegi trwają dłużej, wymagają wyższej dawki promieniowania jonizującego dla pacjenta i operatora oraz powodują większe zużycie kontrastu w porównaniu do angioplastyki zwężenia położonego w nierozwidlonym odcinku tętnicy wieńcowej [34,35].

Bifurkacje dzielimy na prawdziwe, w których zmiany obejmują jednocześnie MB i SB oraz rzekome, kiedy zwężenie występuje tylko w MB lub tylko w ujściu SB [36]. Zgodnie z nową koncepcją przesunięcie ostrogi bifurkacji jest główną przyczyną zmian w średnicy światła zarówno ujścia gałęzi bocznej, jak i dystalnego odcinka gałęzi głównej [37]. Niekiedy, z tego powodu bifurkacje rzekome po implantacji stentu stają się prawdziwymi. Dotychczas zaproponowano wiele klasyfikacji bifurkacji tętnic wieńcowych, nierzadko bardzo skomplikowanych. Optymalny podział powinien korelować z zaawansowaniem procedury oraz rokowaniem, ułatwiając jednocześnie wybór właściwej strategii leczenia. Klasyfikacja, która jest obecnie najszerzej stosowana została zaproponowana przez Medina i wsp. (Rycina 1) [38]. Do danego segmentu przypisuje się wartość 0, jeżeli nie jest on istotnie zwężony lub 1, jeżeli w danym segmencie występuje istotne zwężenie $> 50\%$ średnicy naczynia. Wartość 0 lub 1 jest przypisywana do każdego z trzech składowych segmentów bifurkacji w odpowiedniej kolejności: części proksymalnej (ang. main vessel, MV), części dystalnej (MB) oraz bocznicy (SB) i zapisywana jest po przecinku. Zgodnie z tą klasyfikacją za bifurkacje prawdziwe uznajemy wszystkie typy [1,1,1], [1,0,1], [0,1,1], natomiast za rzekome [1,1,0], [1,0,0], [0,1,0]

oraz [0,0,1]. Według Europejskiego Klubu Bifurkacji (ang. European Bifurcation Club, EBC) niezbędne jest również określenie, którą z tętnic uznajemy za część dystalną naczynia, a którą za boczną. Sugeruje się, aby za część dystalną uznać najdłuższą i największą gałąź, która zaopatruje większą część mięśnia sercowego [35].

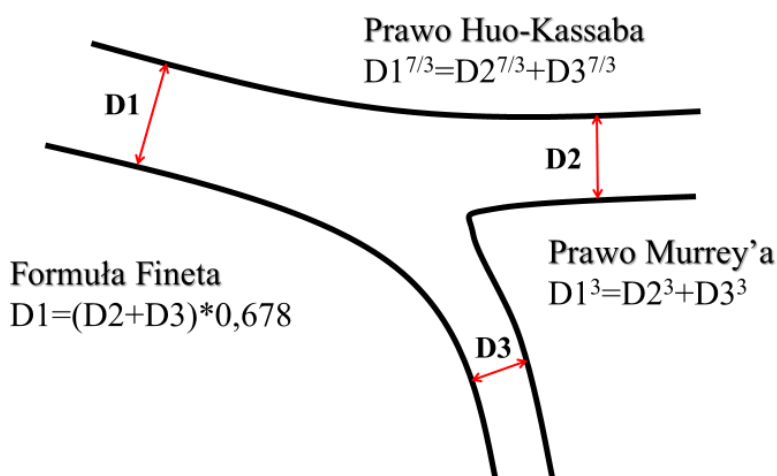


Rycina 1. Klasyfikacja zmian na podziałach (bifurkacjach) tętnic wieńcowych według Medina.

Unikatowa hemodynamika przepływu oraz związane z tym różnice w siłach ścinających śródbłónka (ang. endothelial shear stress, ESS) przyspieszają rozwój miażdżycy na podziale tętnic wieńcowych [39]. Zgodnie z prawami fizyki, miażdżycy najczęściej obejmuje odcinki przed lub za podziałem, gdzie przepływ krwi jest wolniejszy. W okolicy ostrogi (kariny)

dzielącej naczynie, gdzie przepływ krwi jest szybki, duże siły ścinania śródbłonna zapobiegają rozwojowi blaszki miażdżycowej. Zwężenie bocznic, które obejmuje tylko sam jej początek (ostium) jest najczęściej spowodowane zaawansowaną chorobą naczynia głównego.

Niezwykle istotny dla skuteczności zabiegu jest właściwy dobór średnicy stentu. Złotym standardem są badania wewnątrznacyniowe, takie jak OCT oraz IVUS. Umożliwiają one właściwe wymiarowanie naczynia przed implantacją stentu, ocenę skuteczności zabiegu (prawidłowa apozycja stentu, pokrycie całej zmiany) oraz ewentualne powikłania (dyssekcja brzożna, pęknięcie przeseł stentu). IVUS pomaga określić geometrię zmiany, jej skład histologiczny i stopień zwężenia ostium SB. Dokładna ocena zmian w badaniach wewnątrznacyniowych może ograniczyć niepotrzebne stentowanie gałęzi bocznej, nawet w przypadku prawdziwych zmian [40-42]. Z kolei, jeżeli mamy do dyspozycji wyłącznie angiografię, pomocne będzie prawo Murray'a, udoskonalone przez Fineta [43]. Zgodnie z nim, średnica naczynia głównego przed podziałem jest równa sumie średnic naczynia głównego za podziałem i bocznic, pomnożonej przez współczynnik 0,678 [$D1 = 0,678 \times (D2 + D3)$], gdzie D1 oznacza średnicę naczynia przed podziałem, a D2 i D3 średnice obu gałęzi]. Poniżej przedstawiono różne modele szacowania średnicy naczyń na podziale tętnic wieńcowych (Rycina 2) [44-46].



Rycina 2. Modele szacowania średnicy naczyń na podziale tętnic wieńcowych.

Zdecydowaną przewagę nad oceną wizualną uzyskuje również metoda angiografii ilościowej. Analiza QCA rozwinęła się by umożliwić obiektywną i powtarzalną ocenę zmian w tętnicach wieńcowych. Klasyczna QCA przeznaczona do oceny zwężeń w pojedynczych naczyniach, nie jest jednak odpowiednią metodą oceny bifurkacji. Wynika to głównie z nieuwzględnienia naturalnej anatomii w miejscu podziału tętnic, włączając w to stopniowe zmniejszenie średnicy naczynia po każdej bifurkacji. W związku z powyższym opracowano oprogramowanie dedykowane ocenie bifurkacji tętnic wieńcowych.

1.4.1. Strategie leczenia zmian na podziałach tętnic wieńcowych

Leczenie zmian zlokalizowanych na podziale tętnic wieńcowych obejmuje następujące etapy: predylatację jednego lub obu naczyń (zalecana zwłaszcza w MB), implantację 1 lub 2 stentów oraz końcową postdylatację za pomocą jednego lub dwóch cewników balonowych przy użyciu techniki „całujących się balonów” (ang. final kissing balloon inflation, FKBI). Wybór strategii leczenia zmian na podziale zależy od anatomii zmian oraz preferencji operatora.

Wyróżniamy:

1. Strategię jednego stentu, polegającą na implantacji stentu w układ MV – MB z zabezpieczeniem bocznicą prowadnikiem (ang. provisional side branch stenting strategy, PS). Gałąź boczna stentowana jest tylko w przypadku istotnego zwężenia obejmującego więcej niż pierwsze 5 mm naczynia lub dyssekcji zaburzającej przepływ. Wówczas, najczęściej stosowana jest metoda „odwróconego T” (ang. „reverse T stenting”). W tutejszym ośrodku technika jednostentowa stosowana jest w ponad 90% przypadków leczonych bifurkacji.
2. Strategię dwustentową elektywną (ang. elective 2-stent strategy, ES), która polega na implantacji stentu do SB z objęciem jego ujścia, a następnie stentowaniu MB.

W podejmowaniu decyzji o wyborze techniki dwustentowej konieczne jest rozważenie trzech aspektów dotyczących gałęzi bocznej: jej kliniczne znaczenie, zaawansowanie zmian

miażdżycowych oraz łatwość dostępu. Zamknięcie gałęzi bocznej zaopatrującej znaczącą część mięśnia sercowego skutkuje dużym zawałem okołozabiegowym i gorszym rokowaniem. Rozsiane zwężenia w gałęzi bocznej wymagają techniki dwustentowej, ponieważ zastosowanie wyłącznie angioplastyki balonowej zwykle nie zapewnia uzyskania oczekiwanego światła naczynia, jak również nie chroni przed okołozabiegowym zamknięciem naczynia lub restenozą. Do najczęściej stosowanych technik dwustentowych należy między innymi:

1. Technika T (ang. T – stenting) polega na implantacji stentu do bocznicy, a następnie do naczynia głównego. Technika „T” jest możliwa do zastosowania, gdy kąt odejścia gałęzi bocznej jest zbliżony do prostego. Wówczas pokrycie ostium SB nie wymaga wystawiania stentu do światła naczynia głównego. Zabieg powinien być zakończony techniką FKBI.
2. Technika TAP (ang. T And Protrusion, TAP) jest modyfikacją techniki „T” z protruzją stentu do światła naczynia głównego. Stosowana jest, gdy kąt odejścia bocznicy jest < 70 stopni. Wówczas stent implantuje się do SB z niewielkim jego wystawianiem do światła naczynia głównego ($< 1\text{--}2$ mm) w celu całkowitego pokrycia ostium bocznicy. W celu uformowania neokariny zabieg powinien być zakończony techniką FKBI.
3. Technika DK crush (ang. Double Kissing Crush) jest zalecana przy kącie odejścia SB < 50 stopni. Pierwszy stent implantowany jest w bocznicy tak, aby wystawał do światła naczynia głównego 2-3 mm. Następnie po zmiażdżeniu wystającego fragmentu stentu balonem umieszczonym uprzednio w naczyniu głównym, wykonujemy pierwszy kissing balloon. Po implantacji stentu do MB i proksymalnej optymalizacji stentu (ang. proximal optimization technique, POT), balonem o średnicy dostosowanej do referencji części proksymalnej MB, zabieg kończymy FKBI oraz ponownym POT (re-POT) w celu przywrócenia geometrii proksymalnej części stentu. Badania

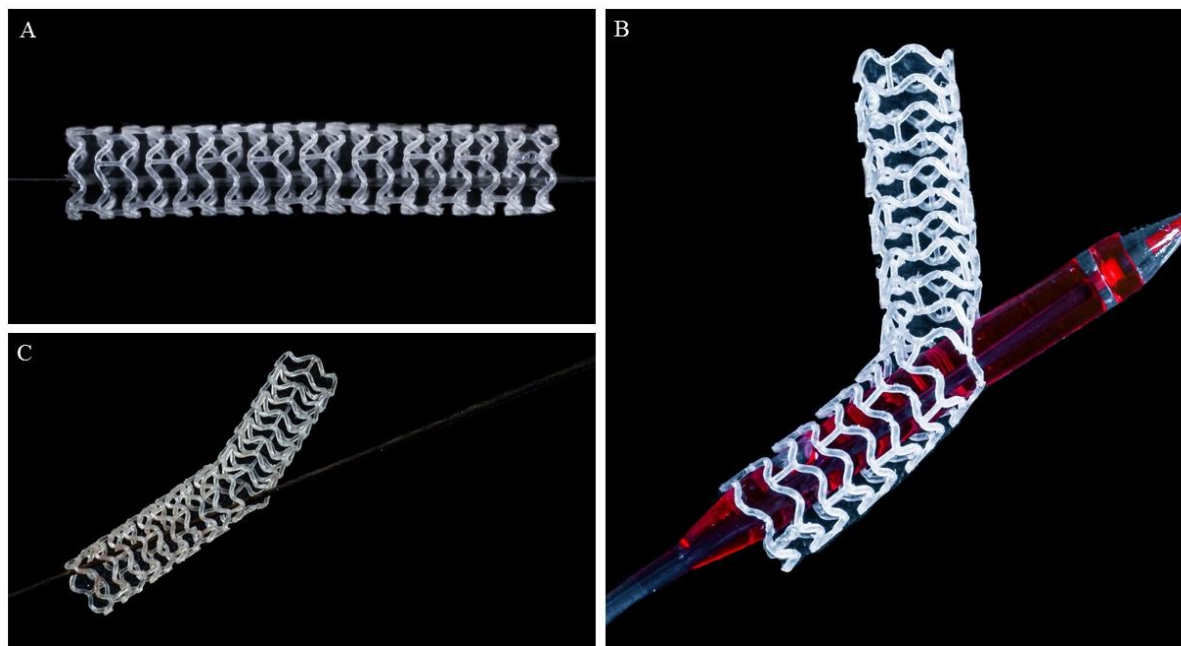
wykazały, że zastosowanie techniki DK crush w porównaniu z techniką jednostentową (PS) w grupie pacjentów z prawdziwymi zmianami w bifurkacjach, wiąże się ze zmniejszeniem częstości restenozy, zarówno w naczyniu głównym, jak i bocznicym, co przekłada się na redukcję TLR i TVR.

4. Technika Culotte zalecana jest w przypadku zbliżonej średnicy MB i SB. Możliwa jest również do zastosowania w przypadku konieczności doszczepienia stentu do SB po stentowaniu MB. Technika polega na implantacji dwóch stentów do naczynia głównego i boczniczego z częściowym nakładaniem się proksymalnych odcinków stentów w naczyniu głównym przed bifurkacją. Metoda zapewnia niemal perfekcyjne pokrycie kariny i ujścia gałęzi bocznej kosztem nadmiaru metalu pokrywającego bliższy koniec naczynia.
5. Technika V-stenting może być zastosowana, kiedy zmiany ograniczają się do ujść naczynia głównego w odcinku dystalnym oraz gałęzi bocznej (Medina 0,1,1), a kąt między nimi jest mniejszy niż 70 stopni. Strategia polega na równoczesnej implantacji dwóch stentów do odcinków tętnic dystalnie do rozwidlenia.

1.4.2. Zastosowanie rusztowań bioresorbowalnych na podziale tętnic wieńcowych

Początkowo, zastosowanie BVS ograniczało się do stosunkowo prostych zmian w tętnicach wieńcowych. Zdobywane stopniowo doświadczenie kliniczne umożliwiło rozszerzenie zakresu wykonywanych procedur. Jednakże, wykorzystanie BVS w leczeniu zwężeń na podziale tętnic wieńcowych pozostało ograniczone, głównie ze względu na właściwości mechaniczne rusztowania. Powszechnie stosowane techniki w bifurkacjach wieńcowych, takie jak wprowadzenie prowadnika przez oczka stentu i poszerzenie ich cewnikiem balonowym, postdylatacja naczynia głównego w odcinku proksymalnym cewnikiem balonowym o dużej średnicy, technika kissing balloon, zwiększają ryzyko pęknięcia przęseł rusztowania, a tym samym zakrzepicy w stencie.

Badania eksperymentalne na modelach tętnic wieńcowych (tzw. bench testy) i opisy przypadków pokazały, że implantacja pojedynczego rusztowania bioresorbowalnego do naczynia głównego (technika PS) z poszerzeniem oczka do bocznicy oraz sekwencyjna postdylatacja bocznicy i naczynia głównego jest możliwa bez uszkodzenia stentu [47] (Rycina 3).

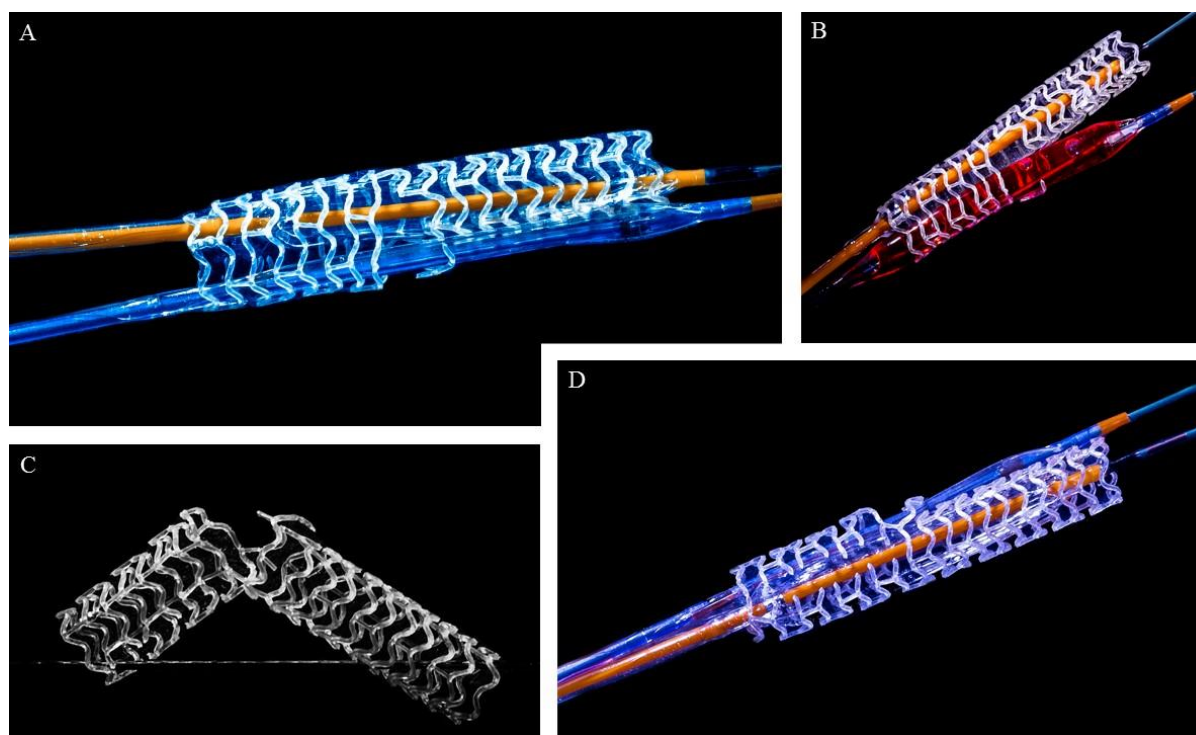


Rycina 3. Bench test rusztowania bioresorbowalnego AbsorbTM. Materiał własny ośrodka (dzięki uprzejmości prof. M. Lesiaka). A – rozprężony BVS. B-C – BVS z poszerzonym oczkiem do bocznicy.

Jednocześnie wykazano, że postdylatacja balonami o zbyt dużej średnicy, w tym zastosowanie techniki kissing balloon może doprowadzić do pęknięcia przęseł stentu [48] (Rycina 4).

Džavík i Colombo opisali bench testy przeprowadzone na modelach syntetycznych tętnic [49]. Badali różne techniki stentowania z użyciem Absorb BVS, takie jak provisional side branch stenting (PS), zmodyfikowaną technikę T-stenting, technikę DK crush, mini-crush oraz culotte, wszystkie zakończone postdylatacją techniką kissing balloon. Pęknięcie przęseł rusztowania obserwowano wyłącznie w przypadku techniki T-stenting zakończonej FKBI. Z kolei,

zastosowanie techniki double crush i culotte wiązało się z niewielką malapozycją przęseł stentu. Na podstawie tych obserwacji autorzy zalecili PS z sekwencyjną postdylatacją SB i MB, jako technikę pierwszego wyboru u większości pacjentów.



Rycina 4. Bench test rusztowania bioresorbowalnego AbsorbTM na podziale tętnic wieńcowych. Materiał własny ośrodka (dzięki uprzejmości prof. M. Lesiaka). A-D – pęknięcie przęseł stentu po postdylatacji techniką kissing balloon.

Istotne, również w przypadku zwężeń na bifurkacji, pozostaje odpowiednie przygotowanie zmiany przed implantacją BVS. W celu optymalnego wymiarowania naczyń rekomendowane było wykorzystanie QCA lub badań wewnątrzwieńcowych (IVUS, OCT). W zabiegach z implantacją stentów Absorb BVSTM dobór stentu do naczyń głównego odbywało się na podstawie wymiaru odcinka proksymalnego. Ze względu na właściwości mechaniczne stentu, wykonanie POT zalecało się z wykorzystaniem balonu NC o rozmiarze większym maksymalnie o 0,5 mm, w porównaniu do wielkości proksymalnej referencji. Rozprężenie ponad

wyznaczony limit grozi pęknięciem przęseł stentu. Gdy zachodziła konieczność poszerzenia bocznic (istotne zwężenie ostium oraz upośledzony przepływ przez naczynie (TIMI 1 lub 2)), zalecało się użycie balonu NC o rozmiarze $\leq 2,5$ mm rozprężonym do maksymalnie 10 atm, z następczym wykonaniem POT (sekwencja: POT, otwarcie SB, POT). FKBI ograniczono wyłącznie, jeśli było to absolutnie konieczne [24].

Pewną alternatywę dla FKBI stanowiło mini-KB (ang. snuggle balloon dilatation), którego celem jest uzyskanie minimalnego nakładania się balonów w części proksymalnej stentu. Gdy konieczna była implantacja stentu do SB możliwe było wykorzystanie zarówno drugiego stentu Absorb BVS™, jak i klasycznego DES. W tym przypadku zalecana była technika T lub TAP. Dane wskazują, że powinno unikać się technik mini-crush oraz culotte, aby zminimalizować ryzyko złamań przęseł stentu, jak również utworzenia grubej warstwy nakładających się stentów (szczególnie w przypadku implantacji dwóch stentów Absorb BVS™).

Po zakończeniu zabiegu zalecane było ponowne wykonanie badania OCT w celu oceny przylegania przęseł stentu do ściany naczynia oraz wykluczenie pęknięcia przęseł stentu z wystawianiem do światła naczynia [24].

Pomimo powyższych doświadczeń oraz dostępnych wyników badań wiedza na temat bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania rusztowań bioresorbowalnych Absorb na bifurkacjach tętnic wieńcowych jest nadal ograniczona. Niewątpliwie są zatem konieczne odległe obserwacje tej grupy pacjentów.

2. Założenia i cele pracy

2.1. Założenia pracy

Istotne zwężenia na podziale tętnic wieńcowych obserwowane są u 15-20% pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej [34]. Pomimo rozwoju zaawansowanych technik zabiegu, wyniki kliniczne pozostają niezadowolające. Ryzyko większych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) wynosi od 3 do 15% [35]. Implantacja rusztowania bioresorbowalnego pojawiło się jako nowa, obiecująca metoda leczenia, której potencjalne korzyści obejmowały przywrócenie dostępu do bocznicy oraz powrót fizjologicznej funkcji i anatomii bifurkacji po całkowitej resorpcji rusztowania.

Ze względu na właściwości BVS, kluczowy wydaje się wybór odpowiedniej strategii leczenia, właściwe wymiarowanie naczynia oraz optymalna technika implantacji. Ponadto, istnieją wątpliwości dotyczące rodzaju i czasu trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej. W związku z tym sformułowano następujące cele pracy.

2.2. Cele pracy

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantacji rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM w zmianach na podziale tętnic wieńcowych w obserwacji krótko- i długoterminowej.
2. Porównanie wyników odległych leczenia zmian na bifurkacji tętnic wieńcowych z zastosowaniem rusztowań bioresorbowalnych ABSORBTM oraz stentów metalowych uwalniających lek antyproliferacyjny II generacji (grupa historyczna).
3. Ocena wpływu zastosowania optycznej tomografii koherencyjnej podczas zabiegu implantacji ABSORBTM na podziale tętnic wieńcowych na odległe wyniki leczenia.

4. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności implantacji rusztowań bioresorbowalnych ABSORBTM z zastosowaniem techniki PSP (predylatacja, właściwe wymiarowanie naczyń, postdylatacja).
5. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwplatekowej z zastosowaniem strategii deeskalacyjnej u pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej zwężeń na podziale tętnic wieńcowych z implantacją rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM (tikagrelor przez pierwsze 1-3 miesiące z następczą zmianą na kłopidogrel).

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 100 kolejnych pacjentów z objawową postacią dławicy piersiowej oraz obecnością zwężeń w miejscu rozgałęzienia natywnych naczyń wieńcowych leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową z implantacją rusztowania bioresorbowalnego ABSORB™ Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone) w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii UMP w latach 2012 – 2016.

Badanie miało charakter obserwacji prospektywnej.

Protokół badania był zgodny z wymogami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

3.2.1. Kryteria włączenia:

- wiek powyżej 18 lat,
- obecność istotnego hemodynamicznie zwężenia >50% w miejscu podziału tętnic wieńcowych,
- wyrażenie pisemnej zgody na koronarografię oraz leczenie inwazyjne stabilnej choroby wieńcowej i ostrego zespołu wieńcowego (OZW) obejmującego niestabilną chorobę wieńcową (ang. unstable angina, UA), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) oraz zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) z obecnością istotnych zwężeń naczyń wieńcowych obejmujących miejsce ich podziału.

3.2.2. Kryteria wyłączenia:

- wstrząs kardiogeny lub obrzęk płuc,
- masywne zwapnienia w naczyniu niepodatne na predylatację balonową lub rotablację, uniemożliwiające dostarczenie BVS
- spodziewane przeżycie poniżej 1 roku z powodu innej choroby,
- przeciwwskazania do podania heparyny,
- nietolerancja lub przeciwwskazania do podwójnej terapii przeciwplatekowej.

3.3. Opis zastosowanego urządzenia

Rusztowanie naczyniowe Absorb™ BVS wykonane jest z polimeru kwasu mlekowego (PLLA) pokrytego warstwą bezpostaciowego poli-D-laktydu (ang. poly-DL-lactic acid, PDLLA), uwalniającą lek antyproliferacyjny ewerolimus (w stosunku 1:1). Krzywa uwalniania leku jest zbliżona do dynamiki uwalniania ewerolimusu w DES II generacji Xience (Abbot Vascular, Santa Clara, USA). Rusztowanie ma konstrukcję falistego pierścienia o średniej grubości pręśeł 157 µm, zakończonego obustronnie platynowymi markerami, umożliwiającymi jego prawidłowe pozycjonowanie (Rycina 3A).

3.4. Postępowanie przed zabiegiem

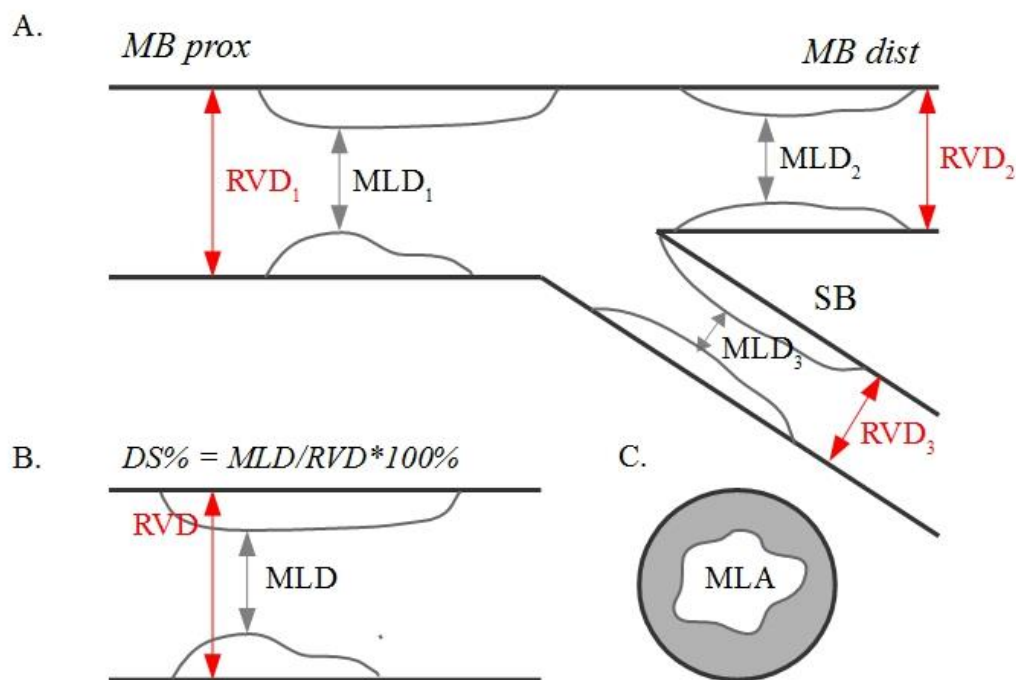
Pacjenci przyjmowani byli do szpitala w trybie planowym w celu leczenia stabilnej dławicy piersiowej lub w trybie ostrym z powodu OZW, w ramach 24-godzinnej dyżuru hemodynamicznego. Wszyscy pacjenci nie przyjmujący uprzednio leków przeciwplatekowych, otrzymywali dawki nasycające, odpowiednio 300 mg ASA oraz 600 mg kłopidogrelu.

3.5. Zabieg angioplastyki wieńcowej

Pacjentów kwalifikowano do zabiegu PCI na podstawie przeprowadzonej koronarografii. Preferowanym dostępem naczyniowym była tętnica promieniowa. Dostęp przez tętnicę udową uzyskiwano w przypadku, gdy dostęp promieniowy był niemożliwy lub planowano zastosowanie techniki dwustentowej. W trakcie zabiegu podawano bolus niefrakcjonowanej heparyny w dawce 80-100 IU na kilogram masy ciała.

Preferowaną metodą oceny wymiarów naczynia oraz istotności zwężenia były badania wewnątrzwieńcowe (OCT, IVUS). Jednakże, ze względu na ograniczenia logistyczne w większości przypadków implantacja stentów odbywała się na podstawie ilościowej oceny angiograficznej (QCA) wykonywanej on-line po maksymalnym rozszerzeniu naczynia poprzez douwienkowe podanie nitrogliceryny. Za istotne hemodynamicznie uznawano zwężenie >50% średnicy w co najmniej jednym naczyniu wieńcowym. Szczegółową analizę 3D QCA bifurkacji za pomocą dedykowanego oprogramowania (QAngio XA 3D RE straight; Medis, Leiden, Holandia) przeprowadzano po zabiegu. Obliczenia wykonano automatycznie z ewentualną korektą manualną na podstawie dwóch prostopadłych projekcji angiograficznych przed zabiegiem oraz po implantacji rusztowania. Obliczono (Rycina 5):

- średnicę naczynia referencyjnego (ang. reference vessel diameter, RVD) (Rycina 5A),
- minimalną średnicę światła naczynia (ang. minimal lumen diameter, MLD) (Rycina 5A),
- minimalną powierzchnię światła naczynia (ang. minimal lumen area, MLA) (Rycina 5B),
- procentowe zwężenie średnicy naczynia (ang. diameter stenosis, DS) (Rycina 5C).



Rycina 5. Schemat analizy wymiaru naczynia i wielkości zwężenia. A. Średnica naczynia referencyjnego oraz minimalna średnica światła naczynia w odcinku proksymalnym naczynia głównego (RVD₁, MLD₁), odcinku dystalnym naczynia głównego (RVD₂, MLD₂) oraz w bocznicie (RVD₃, MLD₃); B. Procentowe zwężenie światła naczynia (DS%). C. Minimalna powierzchnia światła naczynia (MLA). MB prox – naczynie główne w odcinku proksymalnym; MB dist – naczynie główne w odc. dystalnym; SB – gałąź boczna.

Zwężenie na bifurkacji opisywano zgodnie z klasyfikacją Medina (Rycina 1).

W każdym przypadku zalecane było wykonanie predylatacji w celu optymalnego przygotowania zmiany przed implantacją BVS. Preferowane były balony typu semi-compliant lub non-compliant o średnicy równej lub nieznacznie mniejszej od średnicy docelowego stentu oraz długości krótszej niż długość leczonej zmiany. Celem było uzyskanie rezydualnego zwężenia mniejszego niż 40%. W przypadku masywnych zwapnień zalecane było użycie

balonu wysokociśnieniowego, rotacji lub balonu tnącego. Jeżeli powyższe metody nie były skuteczne, odstępowano od implantacji Absorb BVS.

U pacjentów, u których wyjściowo wykonano badanie wewnątrzwędnicowe, dobór wielkości rusztowania dokonywano na podstawie uzyskanych obrazów. Badanie IVUS wykonano u pojedynczych chorych, dlatego skoncentrowano się na analizie badania OCT, którego metodologię przedstawiono w kolejnym podpunkcie.

U pozostałej większości chorych o wielkości rusztowania decydowano na podstawie przeprowadzonej wyjściowo oceny QCA. Za wymiar referencyjny uznano maksymalną średnicę światła w obrębie leczonego segmentu (tzw. D-max). Dobór średnicy rusztowania dokonywano zgodnie z RVD₁ (Rycina 5), umożliwiając w kolejnym etapie zastosowanie POT balonem o odpowiednio dużej średnicy bez ryzyka pęknięcia przęseł stentu. Implantację tak dobranego rusztowania wykonywano stopniowo, z przyrostami ciśnienia o 2 atmosfery co 5 sekund do umiarkowanych wartości ciśnień. Rozprężony balon w miarę możliwości utrzymywano przez 30 sekund. W przypadku, gdy konieczna była interwencja w zakresie naczynia bocznego, wykonywano POT balonem NC, a następnie predylatację ostium bocznicę przez dystalne „oczko” stentu używając balony 2,0 mm lub 2,5 mm wypełnione niskim ciśnieniem, do 10 atm. W razie konieczności stentowania bocznicę po implantacji BVS w naczyniu głównym, stosowano technikę „T” lub „TAP” z wykorzystaniem drugiego BVS. W wybranych przypadkach zabieg zakończono techniką kissing balloon lub mini-kissing balloon. Do postdylatacji używano cewniki balonowe typu NC, maksymalnie o 0,25-0,5 mm większe niż nominalna średnica rusztowania. W przypadkach, w których potrzebne było zastosowanie kilku rusztowań, zastosowano technikę „znacznik-do znacznika” (ang. marker-to-marker) w celu zminimalizowania ryzyka pozostawienia przerwy między stentami, zapewniając jedynie minimalne nakładanie się stentów. Zabieg uznawano za skuteczny, jeśli

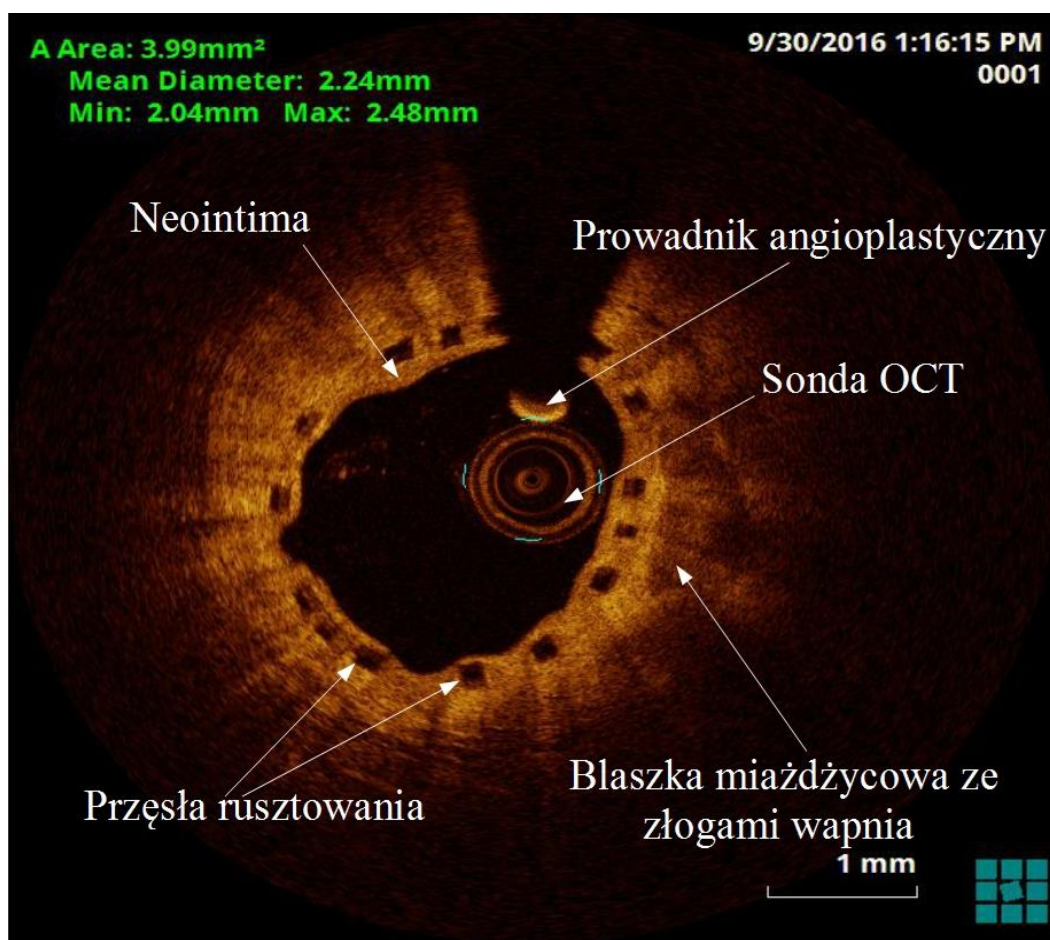
uzyskano końcowy przepływ TIMI 3 z rezydualnym zwężeniem poniżej 10% w naczyniu głównym na podstawie oceny wizualnej.

Stent metalowy pokryty lekiem antyproliferacyjnym implantowano tylko w przypadku udokumentowanego rozerwania przęseł rusztowania lub gdy konieczne było uzyskanie wyższego stopnia rozprężenia stentu, który wykracza poza zakres określony dla implantowanego już rusztowania.

U 69 pacjentów (69%) wykonano kontrolną koronarografię, w trakcie której dokonano pomiarów tych samych parametrów co w badaniu wyjściowym, w tych samych projekcjach angiograficznych. Restenozę zdefiniowano jako ponowne zwężenie wewnątrz rusztowania lub segmentu $> 50\%$.

3.6. Optyczna tomografia koherencyjna (ang. optical coherence tomography, OCT)

Obrazowanie OCT wysokiej rozdzielczości (optical frequency domain imaging, OFDI) (LUNAWAVE®; Terumo Corp., Tokio, Japonia) przeprowadzono u wybranych pacjentów podczas zabiegu implantacji BVS oraz w trakcie badania kontrolnego. Akwizycję obrazów przeprowadzono, wykorzystując mechaniczny system wysuwający sondę z prędkością 1 mm/s. W trakcie akwizycji podawano do badanej tętnicy środek kontrastowy z prędkością zapewniającą wypłukanie krwi z naczynia. Oceniono RVD, MLD, MLA, DS w odcinku proksymalnym i dystalnym naczynia głównego, zarówno przed, jak i po zabiegu. Bocznice badano w przypadku podejrzenia jej istotnego zwężenia. Ponadto, po zabiegu oceniono właściwe przyleganie rusztowania do ściany naczynia oraz ewentualne pęknięcia przęseł stentu. W badaniach kontrolnych (po 3, 6 i 12 miesiącach) oceniano obecność przęseł stentu oraz stopień ich pokrycia przez warstwę neointimy (Rycina 6).



Rycina 6. Kontrolne badanie OCT po 3 miesiącach od implantacji BVS.

3.7. Podwójna terapia przeciwplatetkowa po zabiegu implantacji BVS

Po wypisie ze szpitala wszystkim pacjentom zalecono utrzymanie podwójnej terapii przeciwplatetkowej (ang. dual antiplatelet therapy, DAPT) przez 12 miesięcy. Od początku badania (styczeń 2012) do marca 2014 roku stosowano kłopidogrel 75 mg 1 x dziennie oraz kwas acetylosalicylowy 75 mg 1 x dziennie. Od kwietnia 2014 roku do końca badania (grudzień 2016) podawano tikagrelor 2 x 90 mg z kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej trzy miesiące po zabiegu, z późniejszą ewentualną zmianą ponownie na kłopidogrel oraz kwas acetylosalicylowy (terapia deeskalacyjna).

3.8. Porównanie z historyczną grupą stentów uwalniających lek antyproliferacyjny II generacji (DES II)

W latach 2006 – 2009 przeprowadzono prospektywną analizę pacjentów poddanych zabiegowi angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów DES II generacji [51]. Wyniki analizy zostały opublikowane wcześniej. Z grupy badanej wyselekcjonowano chorych, u których stent implantowano na podziale tętnic wieńcowych. Grupę tę porównano następnie z grupą badaną pod względem występowania wspólnych punktów końcowych: zgon oraz złożonego punktu końcowego (MACE) obejmującego zgon, zawał serca, zakrzepicę w stencie oraz powtórna rewaskularyzację leczonej zmiany.

3.9. Obserwacja i punkty końcowe

Pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce z implantacją AbsorbTM BVS poddano obserwacji odległej w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności procedury. Analizie poddano częstość wystąpienia zgonów, zawałów serca, powtórnej rewaskularyzacji leczonej zmiany lub naczyń, zakrzepicy w stencie oraz powikłań krwotocznych w obserwacjach 30-dniowej, rocznej oraz odległej. Obserwacja odległa to moment ostatniego kontaktu z pacjentem, który przeżył przynajmniej 30 dni po zabiegu. Informacje zbierano w czasie wizyt bezpośrednich lub kontaktów telefonicznych.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była niewydolność leczonego naczynia oraz zakrzepica w stencie. Drugorzędowymi punktami końcowymi była częstość dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań krwotocznych.

Ponadto, oceniono sukces kliniczny oraz sukces angiograficzny określany jako rezydualne zwężenie <10% w MB oraz <30% w SB z towarzyszącym przepływem 3 według TIMI, bez większych komplikacji okołozabiegowych. Za sukces kliniczny uznano brak zdarzeń podczas hospitalizacji takich jak zgon, zawał serca, zakrzepica w stencie oraz powtórna rewaskularyzacja leczonej zmiany.

3.10. Definicje zdarzeń klinicznych

Zawał serca (MI)

Zarówno zawał serca okołozabiegowy, jak i spontaniczny zostały zdefiniowane zgodnie z trzecią uniwersalną definicją zawału serca [50]. W celu rozpoznania MI konieczne było wykazanie wzrostu i/lub spadku wartości biomarkera sercowego [najlepiej troponiny sercowej (cTn)], przy co najmniej jednej wartości powyżej 99. centyla górnej granicy wartości referencyjnej oraz wystąpienie co najmniej jednego z następujących: objawy niedokrwienia; nowe lub przypuszczalnie nowe, znamienne zmiany odcinka ST, załamka T (ST–T) lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB); powstanie patologicznych załamków Q w EKG; nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości uwidocznione w badaniach obrazowych; obecność zakrzepu w tętnicy wieńcowej uwidocznionego badaniem angiograficznym lub w autopsji.

MI związany z przezskórną interwencją wieńcową (PCI) rozpoznawano w przypadku wzrostu wartości $cTn > 5 \times 99.$ centyla górnej granicy wartości referencyjnej u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi lub wzrost wartości $cTn > 20\%$, jeśli wartości początkowe były podwyższone i stabilne lub spadały. Ponadto, wymagane było spełnienie jednego z poniższych: objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego; nowe zmiany niedokrwienne w EKG; obraz angiograficzny zgodny z powikłaniami zabiegu; uwidocznienie za pomocą badań obrazowych nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości.

Ponowna rewaskularyzacja wcześniej leczonej zmiany (TLR)

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

Ponowna rewaskularyzacja leczonego naczynia (TVR)

TVR definiowano jako jakąkolwiek rewaskularyzację przezskórną lub chirurgiczną leczonego naczynia.

Niewydolność leczonego naczynia (TVF)

TVF zdefiniowana była jako zgon sercowy, MI leczonego naczynia lub TVR, która została wymuszona klinicznie.

Duże niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Złożony punkt końcowy, do którego wliczamy zgon z wszystkich przyczyn, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja wieńcowa leczonej tętnicy lub udar mózgu.

Zakrzepica w stencie (ST)

Zastosowano definicję wg Academic Research Consortium (ARC) [52]. Zgodnie z nią, zakrzepicę w stencie sklasyfikowano jako:

- pewną – potwierdzoną angiograficznie lub w badaniu autopsyjnym,
- prawdopodobną – zgon o niepewnej przyczynie w trakcie 30 dni po PCI lub MI dotyczący obszaru unaczynienia wcześniej poszerzanego naczynia bez angiograficznie potwierdzonej zakrzepicy,
- możliwą - jakiegokolwiek zgon o niepewnej przyczynie ponad 30 dni po interwencji.

Ponadto, dokonano podziału ze względu na kryterium czasowe:

- ostrą – w ciągu 24 godzin po implantacją stentu,
- podostrą – powyżej 24 godzin, ale nie później niż 30 dni po zabiegu PCI,
- późną – powyżej 30 dni do roku po implantacji stentu,
- bardzo późną – powyżej roku po zabiegu PCI.

Krwawienia

Zastosowano klasyfikację BARC (ang. Bleeding Academic Research Consortium) [53].

Krwawienia podzielono na:

- ciężkie lub zagrażające życiu - krwawienie wewnątrzczaszkowe lub będące przyczyną niestabilności hemodynamicznej i wymagające transfuzji krwi,
- umiarkowane - krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi jednak do niestabilności hemodynamicznej,
- łagodne - każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego.

3.11. Analiza statystyczna

W analizie zastosowano standardową statystykę opisową. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnia arytmetyczna z odchyleniem standardowym (dla rozkładu normalnego) lub mediana z zakresem międzykwartylowym (IQR) (w przypadku rozkładu innego niż normalny). Normalność dystrybucji zmiennych badano przy użyciu testu Kołmogorova-Smirnova. Zmienne kategoryzowane przedstawiono w liczbach bezwzględnych i procentowo. W zależności od spełnienia warunku homogeniczności wariancji, ocena istotności różnic między wartościami średnimi danych ciągłych została wykonana za pomocą testu T studenta lub z korektą Cochran-Coxa. Dla porównania zmiennych o dystrybucji odbiegającej od normalnego, zastosowano test Mana-Whitneya. Częstość występowania zmiennych kategoryzowanych obliczono za pomocą testu χ^2 . Wstępnie wykonano jednozmienne analizy badające charakterystykę zmiennych oraz związki między poszczególnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej a częstością punktów końcowych. Zmienne, które włączono do modelu regresji wieloczynnikowej, a analizie jednoczynnikowej musiały osiągnąć wartość $p < 0,1$. Do analizy przeżycia wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Cox'a. Estymator

Kapłana-Meiera w formie graficznej wykorzystano do przedstawienia funkcji przeżycia w obserwacji odległej, grupy porównano testem Coxa i log-rank. W przypadku granicznej wartości p w teście log-rank, analizę rozszerzono o test Wilcozona-Bresłowa-Gehana oraz Tarona-Ware'a. Dokładność weryfikacji dwustronnych hipotez statystycznych została przyjęta na poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ ($p = 0,05$). Do analizy statystycznej wykorzystano program PQStat Software.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Charakterystykę demograficzną i kliniczną analizowanej grupy przedstawiono w Tabeli 1. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (76%). Średnia wieku wynosiła $62 \pm 9,7$ lata. Najczęstszym wskazaniem do hospitalizacji była stabilna choroba wieńcowa (82%). Wśród ostrych zespołów wieńcowych przeważała dławica piersiowa niestabilna (11%). Niemal połowa pacjentów przebyła w przeszłości zawał serca (47%), natomiast około jedna trzecia prezentowała objawy niewydolności krążenia (28%), głównie w II klasie czynnościowej według NYHA (klasyfikacja niewydolności układu krążenia wg *New York Heart Association*). Znaczna grupa chorych, poddana była wcześniej zabiegowi angioplastyki wieńcowej (54%); jedynie jeden pacjent leczony był bezpośrednią rewaskularyzacją mięśnia sercowego. U większości chorych stwierdzano nadciśnienie tętnicze (78%) oraz dyslipidemię (87%). Aż jedna trzecia pacjentów cierpiała na otyłość (28%) oraz cukrzycę (30%). Do aktywnego palenia papierosów przyznawało się 41% chorych. Ponadto, u niewielkiej grupy badanych stwierdzono POCHP (8%) oraz przewlekłą chorobę nerek (13%).

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	N=100
Płeć męska	76 (76,0)
Wiek (lata)	62 $\pm$ 9,7
Stabilna choroba wieńcowa	82 (82,0)
Ostry zespół wieńcowy	18 (18,0)
STEMI	3 (3,0)
NSTEMI	4 (4,0)
UA	11 (11,0)
Niewydolność serca	28 (28,0)
NYHA	
I	3 (3,0)
II	22 (22,0)
III	3 (3,0)
IV	0 (0)
LVEF (%)	60 (50-60)
Przebyty zawał serca	47 (47,0)
Przebyta angioplastyka wieńcowa	54 (54,0)
Nadciśnienie tętnicze	78 (78,0)
Hiperlipidemia	87 (87,0)
Cukrzyca	30 (30,0)
Cukrzyca insulinozależna	8 (8,0)
Palenie papierosów	41 (41)
Przebyty udar	8 (8,0)
Otyłość	29 (29,0)
Miażdżyca tętnic obwodowych	8 (8,0)
Przewlekła choroba nerek	13 (13,0)
Migotanie przedsionków	8 (8,0)

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST; NYHA - klasyfikacja niewydolności układu krążenia wg New York Heart Association; STEMI- zawał serca z uniesieniem odc. ST, UA – dławica piersiowa niestabilna;

4.2. Charakterystyka angiograficzna

Charakterystykę angiograficzną leczonych pacjentów przedstawiono w Tabeli 2. Chorobę 3-naczyniową stwierdzono u 3 pacjentów, a 2- lub 3-naczyniową łącznie u 39 chorych. Dominowały zwężenia na podziale tętnicy zstępującej przedniej (ang. left anterior descending, LAD) i gałęzi diagonalnej (ang. diagonal branch, Dg). 23% zmian obejmowało rozgałęzienie tętnicy okalającej (ang. circumflex artery, Cx) i gałęzi marginalnej (ang. marginal branch, Mg), a tylko 4% prawej tętnicy wieńcowej (ang. right coronary artery, RCA) i gałęzi zstępującej tylnej (ang. ramus posterior descendens, RPD). W 21% istotnie zwężony był pień lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalne odcinki LAD i Cx. Łącznie prawdziwe bifurkacje ([1,1,1], [0,1,1], [1,0,1]) stanowiły 27% wszystkich zmian. U 3 osób wskazaniem do implantacji BVS była restenoza we wcześniej implantowanym stencie. Zwężenia na długim odcinku, zmiany złożone lub z dużą masą blaszki miażdżycowej, w tym całkowite niedrożności (typ B2 i C), stanowiły 79% wszystkich zmian poddanych PCI. Mediana w skali SYNTAX I wyniosła 10 (IQR 8 – 16). Nasilone zwapnienia obserwowano u około jednej trzeciej chorych, natomiast skrzeplina obecna była u wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu STEMI (3%).

Tabela 2. Dane angiograficzne.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	N=100
Lokalizacja	
LM/LAD/Cx	21 (21,0)
LAD/Dg	53 (53,0)
Cx/Mg	21 (21,0)
RCA/RPD	3 (3,0)
Mediana	
0,0,1	13 (13,0)
0,1,0	27 (27,0)
0,1,1	8 (8,0)
1,0,0	13 (13,0)
1,0,1	5 (5,0)
1,1,0	20 (20,0)
1,1,1	14 (14,0)
Prawdziwa bifurkacja	27 (27,0)
Główne naczynie	
TIMI przed	
0	13 (13,0)
1	6 (6,0)
2	2 (2,0)
3	79 (79,0)
TIMI po	
0	1 (1,0)
1	0 (0,0)
2	0 (0,0)
3	99 (99,0)

Cx – tętnica okalająca; Dg – gałąź diagonalna; IQR – rozstęp międzykwartylowy; LAD – tętnica zstępująca przednia, LM – pień lewej tętnicy wieńcowej; MG – gałąź marginalna; RCA – prawa tętnica wieńcowa, RPB – gałąź zstępująca tylna;

Tabela 2. Dane angiograficzne c.d.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	N=100
Bocznicza	
TIMI przed	
0	1 (1,0)
1	0 (0,0)
2	2 (2,0)
3	97 (97,0)
TIMI po	
0	1 (1,0)
1	0 (0,0)
2	0 (0,0)
3	99 (99,0)
	39 (39,0)
Choroba wielonaczyniowa	
2-naczyniowa	36 (36,0)
3-naczyniowa	3 (3,0)
Typ zmiany	
B1	21 (21,0)
B2	44 (44,0)
C	35 (35,0)
Skala SYNTAX I	10 (8-16)
Restenoza w stencie	3 (3,0)
Skrzeplina	3 (3,0)
Zwapnienia	31 (31,0)
Przewlekła niedrożność tętnicy	10 (10,0)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy;

W tabeli 3. przedstawiono wyniki analizy QCA leczonych zwężeń przed i po zabiegu implantacji BVS. Mediana długości zmiany w naczyniu głównym wyniosła 10,5 (IQR 8,0 – 16,0) mm, natomiast w boczniczy 5,0 (IQR 3,0 -10,5) mm.

Tabela 3. Ilościowa ocena angiograficzna (QCA) przed i po zabiegu.

Zmienna, mediana (IQR)		N=100
RVD, mm	MB proksymalnie	3,4 (3,1 – 3,7)
	MB dystalnie	3,0 (2,5 – 3,3)
	SB	2,3 (2,0 – 2,55)
MLD przed, mm	MB proksymalnie	1,4 (0,7 – 3,0)
	MB dystalnie	0,8 (0,5 – 0,2)
	SB	1,5 (0,7 – 2,0)
DS, %	MB proksymalnie	60 (10 – 80)
	MB dystalnie	70 (30-80)
	SB	20 (10 – 70)
Długość zmiany, mm	MB	10,5 (8,0 – 16,0)
	SB	5,0 (3,0 – 10,5)
MLD po, mm	MB proksymalnie	3,3 (3,0 – 3,6)
	MB dystalnie	3,0 (2,5 – 3,3)
	SB	1,9 (1,4 – 2,5)
Rezydualna stenoza, %	MB proksymalnie	0
	MB dystalnie	0
	SB	20 (0 – 30)
Kąt bifurkacji, °	proksymalny (A)	150 (110 – 170)
	dystalny (B)	45 (40 – 80)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; DS – zwężenie światła naczynia; MB – naczynie główne; MLD – minimalna średnica światła; RVD – referencyjna średnica światła naczynia; SB – gałąź boczna;

4.3. Parametry techniczne oraz bezpośrednie wyniki zabiegu

W Tabeli 4 opisano parametry techniczne oraz bezpośrednie wyniki zabiegu angioplastyki wieńcowej. Gałąź boczną zabezpieczono przewodnikiem wieńcowym w 78% zabiegów, przy czym predylatację SB wykonano u 34 chorych, a BVS implantowano ostatecznie w 20 przypadkach. Predylatację naczynia głównego wykonano u 90 pacjentów (90%). Dominującą metodą leczenia była technika jednostentowa (92%). Najczęściej implantowano pojedyncze rusztowanie do naczynia głównego (technika PS) bez poszerzenia oczka do bocznic (54%).

U 12 pacjentów, gdy istotne zwężenie obejmowało wyłącznie proksymalny odcinek SB (Mediana 0,0,1), BVS implantowano ostialnie do bocznic. W 14 przypadkach rusztowanie wszczepiono do dystalnej części naczynia głównego za miejscem podziału (Mediana 0,1,0). Oczko rusztowania w miejscu odejścia bocznicy poszerzono w 20% zabiegów, w tym we wszystkich przypadkach techniki dwustentowej. Mediana średnicy użytego cewnika balonowego wynosiła 2,5 (IQR 2,0 – 2,5) mm, a ciśnienia napęnlania 10 (IQR 10 – 15) atm. Postdylatację metodą FKBI lub mini-KB wykonano w 19% przypadków. POT wykonano u 59 chorych, w tym w każdym przypadku poszerzania oczka oraz zastosowania techniki dwustentowej. Mediana całkowitej liczby rusztowań przypadająca na jednego pacjenta wyniosła 1 (IQR 1 – 1). Maksymalnie u jednego chorego implantowano 3 BVS. Mediana całkowitej długości rusztowania w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosła 23 (IQR 18-23) mm. Powikłania okołozabiegowe wystąpiły u 4 pacjentów. W 2 przypadkach doszło do zamknięcia bocznic, innej niż wchodząca w kompleks leczonej bifurkacji, przy czym jedno z nich skutkowało zawałem serca typu 4a. U kolejnych dwóch pacjentów doszło do dyssekcji naczynia wymagającej dodatkowego wszczepienia stentu DES. Rezydualne zwężenie w MB <10% uzyskano u 89% pacjentów, w SB <30% u 78%, przepływ TIMI 3 w MB i SB w 99% przypadków. Sukces angiograficzny osiągnięto u 66% chorych, natomiast sukces kliniczny u 99%. Zużyto średnio 158 ml kontrastu, przy średnim czasie trwania fluoroskopii 12 minut.

Tabela 4. Parametry techniczne zabiegu.

Zmienna, n (%), mediana (IQR)	N=100
Zabezpieczenie bocznicy przewodnikiem	78 (78,0)
Predylatacja MB	90 (90,0)
Średnica rusztowania w MB, mm	3,0 (3,0 – 3,5)
Długość rusztowania w MB, mm	18 (18 – 28)
Maksymalne ciśnienie inflacji w MB, atm	16 (14 – 16)
Predylatacja SB	34 (34,0)
Średnica rusztowania w SB, mm	2,5 (2,5 – 3,0)
Długość rusztowania w SB, mm	18 (18 – 28)
Maksymalne ciśnienie inflacji w SB, atm	16 (14 – 16)
Implantacja stentu do bocznicy	20 (20,0)
Całkowita liczba rusztowań/pacjenta	1 (1 – 1)
Całkowita długość rusztowania/pacjenta, mm	23 (18 – 28)
Technika	
Jednostentowa	92 (92,0)
Technika <i>provisional SB stenting</i>	66 (66,0)
Implantacja stentu ostialnie w SB	12 (12,0)
Implantacja stentu w odc. dystalnym MB	14 (14,0)
Dwustentowa	8 (8,0)
Technika <i>T</i>	2 (2,0)
Technika <i>TAP</i>	5 (5,0)
Technika <i>crush</i>	1 (1,0)
POT	59 (59,0)
Poszerzenie SB przez „oczko” stentu	20 (20,0)
Średnica cewnika balonowego, mm	2,5 (2,0 – 2,5)
Maksymalne ciśnienie inflacji, atm	10 (10 – 15)
FKBI	14 (14,0)
Mini-KB	5 (5,0)

FKBI – końcowa postdylatacja metodą kissing balloon; IQR – rozstęp międzykwartylowy; KI – kissing balloon;

MB – naczynie główne; POT – proksymalna optymalizacja stentu; SB – gałąź boczna; TAP – technika T z protruzją stentu do światła naczynia;

Tabela 4. Parametry techniczne zabiegu c.d.

Zmienna, n (%), mediana (IQR)	N=100
Rezydualna stenoza <10% w MB	89 (89,0)
Rezydualna stenoza <30% w SB	78 (78,0)
Implantacja BVS zakończona sukcesem	100 (100,0)
PCI zakończony sukcesem	98 (98,0)
Sukces angiograficzny	66 (66,0)
Sukces kliniczny	99 (99,0)
Powikłania	4 (4,0)
OCT	32 (32,0)
IVUS	6 (6,0)
Czas fluoroskopii, min	12,2 ± 8,0
Ilość kontrastu, ml	157,7 ± 75,2

IVUS – ultrasonografia wewnątrzwieńcowa; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; MB – naczynie główne; OCT – optyczna tomografia koherencyjna; SB – gałąź boczna;

4.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantacji rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM w zmianach na podziale tętnic wieńcowych w obserwacji krótko- i długoterminowej

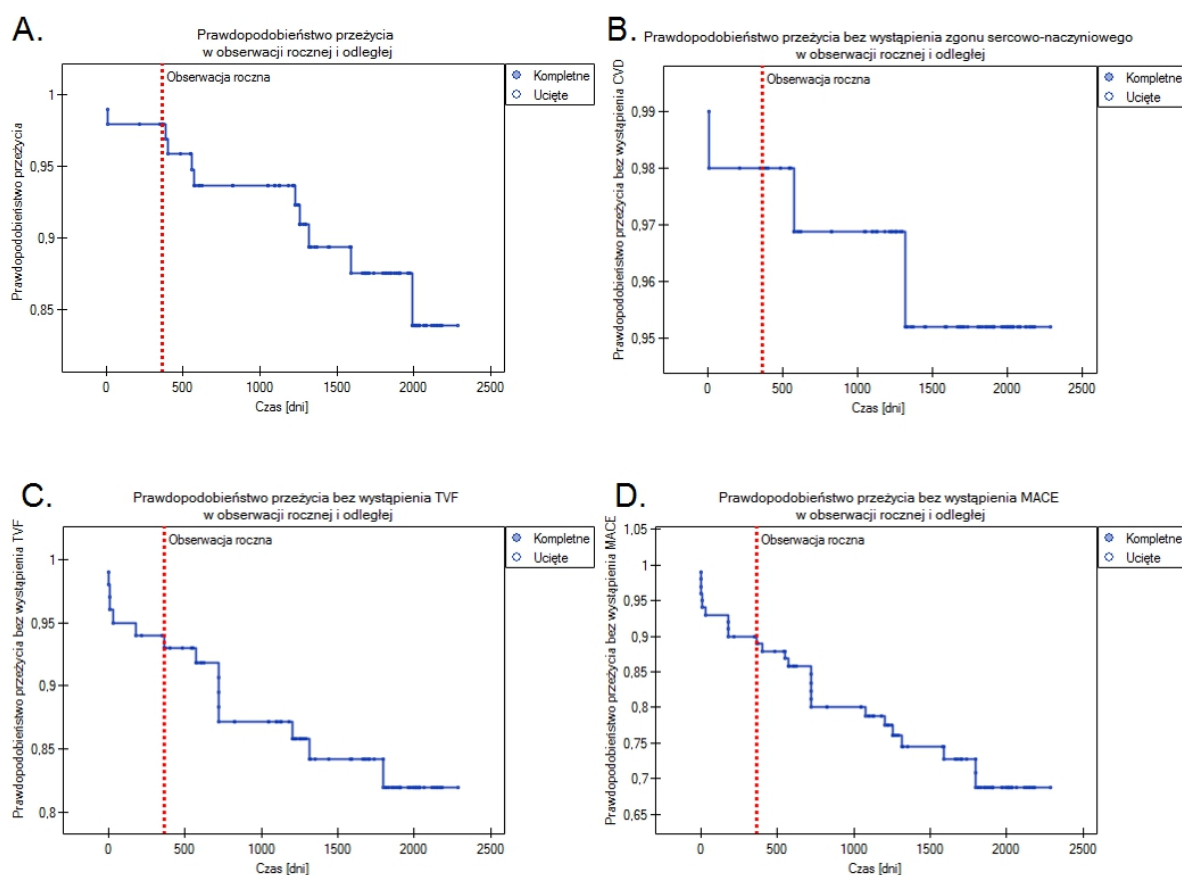
Wczesne i odległe wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 5. Roczny follow-up uzyskano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Średni czas obserwacji w całej grupie wyniósł 1434 (IQR 1126 – 1969) dni. W okresie tym odnotowaliśmy 11 zgonów (w tym 4 o etiologii sercowo-naczyniowej), z czego 5 wystąpiło w pierwszym roku po zabiegu (Rycina 7). W obserwacji 30-dniowej częstość TVF wyniosła 5%, w obserwacji rocznej 8%, natomiast w obserwacji odległej 15%. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 2 chorych, u obu w ciągu pierwszych 30 dni od zabiegu. W jednym przypadku zakrzepicę potwierdzono w angiografii. W okresie 30-dniowym MACE wystąpiło u 7 chorych (7 %), w obserwacji rocznej u 13 (13 %), w obserwacji odległej 26 (26 %). Podczas całego okresu obserwacji nie zanotowano poważnych krwawień.

Kontrolną koronarografię wykonano u 68 pacjentów, przy czym u 35 minimum dwukrotnie. Mediana czasu od angioplastyki wieńcowej do pierwszej koronarografii wyniosła 365 (IQR 180 – 720) dni. Częstość restenozy w BVS wśród pacjentów poddanych kontrolnej koronarografii wyniosła 11,8%. Ponadto, u 26 pacjentów w trakcie kontrolnej koronarografii wykonano badanie OCT. Średnia wartość zwężenia światła naczynia w obserwacji odległej w tym badaniu wyniosła $21,4 \pm 21,9$ %, natomiast LLL $0,68 \pm 0,18$ mm.

Tabela 5. Wczesne i odległe wyniki leczenia.

Zmienna, n (%)	Follow-up		
	Do 30 dni	Do 1. roku	Cały okres obserwacji
Zgon	2 (2,0)	2 (2,0)	11 (11,0)
Zgon sercowo-naczyniowy	2 (2,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
Zawał serca	4 (4,0)	5 (5,0)	8 (8,0)
STEMI	2 (2,0)	2 (2,0)	4 (4,0)
NSTEMI	2 (2,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
Zakrzepica w stencie	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (2,0)
TLR	1 (1,0)	2 (2,0)	8 (8,0)
TVR	1 (1,0)	4 (4,0)	11 (11,0)
MACE	7 (7,0)	11 (11,0)	26 (26,0)
TVF	5 (5,0)	8 (8,0)	15 (15,0)
Udar mózgu	2 (2,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
Powikłania krwotoczne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; MACE - dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych; NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST; STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TLR – powtórna rewaskularyzacja leczonej zmiany; TVF – niewydolność leczonego naczynia, TVR – powtórna rewaskularyzacja leczonego naczynia;



Rycina 7. Wykresy przeżycia Kaplana-Meiera w obserwacji rocznej i odległej dla punktów końcowych: A – zgonu; B – zgonu sercowo-naczyniowego; C – TVF; D – MACE;

4.5. Porównanie wyników odległych leczenia zmian na podziale tętnic wieńcowych z zastosowaniem BVS ABSORBTM vs DES II generacji (grupa historyczna)

Historyczną grupę kontrolną stanowiło 107 pacjentów I Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu hospitalizowanych w latach 2006 – 2009, których poddano zabiegowi angioplastyki wieńcowej na podziale tętnic wieńcowych z implantacją nowej generacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (XienceTM, PromusTM, EndaevorTM). Chorych wyselekcjonowano z prospektywnej analizy przeprowadzonej w ramach rozprawy doktorskiej oceniającej wczesne i odległe wyniki implantacji stentów DES II generacji [51]. Historyczną grupę kontrolną porównano z grupą badaną pod względem wspólnych punktów końcowych, takich jak zgon oraz duże niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) obejmujące

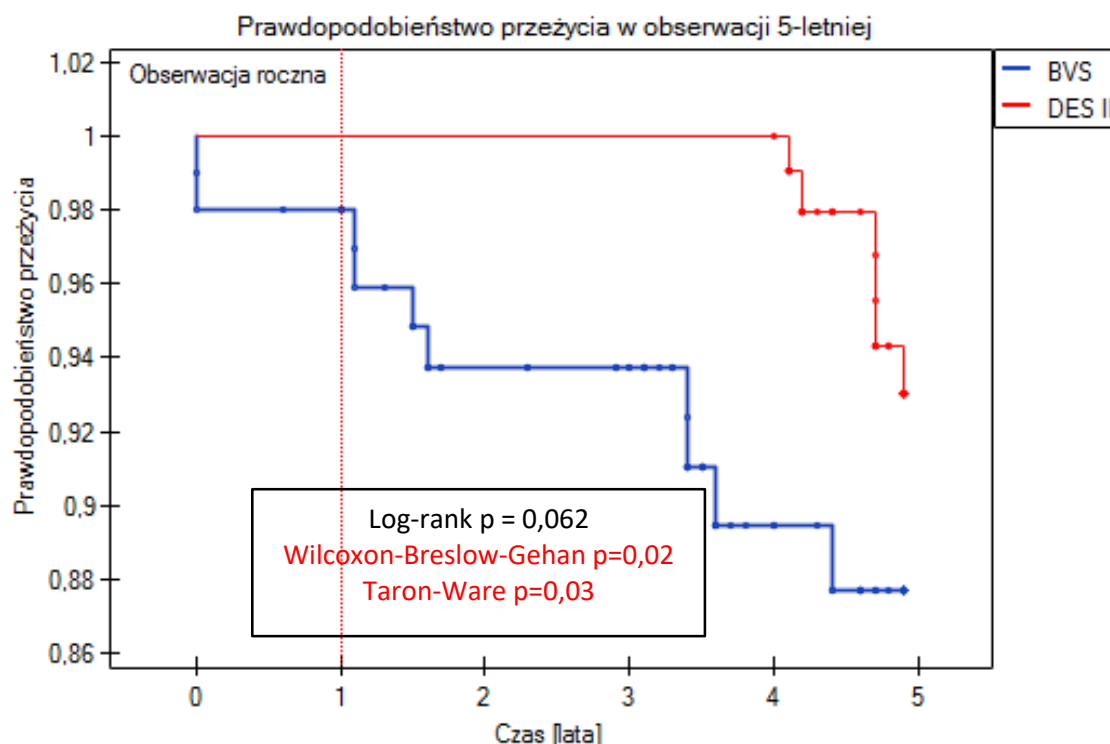
zgon, zawał serca, zakrzepicę w stencie oraz powtórny rewaskularyzacji leczonej zmiany w obserwacji 5-letniej. W tabeli 6. porównano dane demograficzne i kliniczne pacjentów oraz główną charakterystykę leczonych zmian. Obie grupy nie różniły się pod względem wieku i płci oraz głównych czynników ryzyka choroby sercowo- naczyniowej. Istotnie częściej w grupie leczonej BVS wskazaniem do hospitalizacji był ostry zespół wieńcowy. Ponadto, w grupie DES II w porównaniu do grupy BVS pacjenci istotnie częściej poddawani byli w przeszłości bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego (15% vs 1%, $p<0,001$).

Tabela 6. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych grupy BVS z grupą DES II.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	BVS (n = 100)	DES II (n = 107)	P
Follow-up	1586 (1126,25 – 1969,25)	1879 (1705 – 2226,5)	0,000
Płeć męska	76 (76,0)	78 (72,9)	0,609
Wiek (lata)	62,0 $\pm$ 9,7	62,9 $\pm$ 10,8	0,521
Ostry zespół wieńcowy	18 (18,0)	9 (8,4)	0,041
STEMI	3 (3,0)	0 (0,0)	0,071
NSTEMI	4 (4,0)	3 (2,8)	0,634
UA	11 (11,0)	6 (5,6)	0,158
Przebyty MI	43 (43,0)	59 (55,1)	0,081
Przebyte PCI	54 (54,0)	47 (44,0)	0,147
Przebyte CABG	1 (1,0)	15 (14,0)	0,000
Nadciśnienie tętnicze	76 (76,0)	71 (66,4)	0,126
Cukrzyca	29 (29,0)	25 (23,4)	0,356
Cukrzyca insulinozależna	8 (8,0)	10 (9,4)	0,731
Przewlekła choroba nerek	11 (11,0)	6 (5,6)	0,158
Pień lewej tętnicy wieńcowej	8 (8,0)	17 (15,9)	0,082
Skrzeplina	3 (3,0)	1 (0,9)	0,165
Zwapnienia	23 (23,0)	24 (22,4)	0,211
Restenoza w stencie	3 (3,0)	3 (2,8)	0,656
Liczba stentów/pacjent	1 (1-1)	1 (1-2)	0,204
Całkowita długość stentów/pacjent	23 (18-28)	23 (18-26)	0,133
PCI zakończony sukcesem	89 (89,0)	105 (98,1)	0,870
Powikłania	3 (3,0)	2 (1,9)	0,523

CABG – bezpośrednia rewaskularyzacja mięśnia sercowego; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; LM – pień lewej tętnicy wieńcowej; MI – zawał serca; NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa; STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST; UA – dławica piersiowa stabilna;

W teście log-rank nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości zgonów w grupie BVS vs DES II (10% vs 5,6%, $p = 0,06$). Jednakże, ze względu na graniczną wartość p , wykonano dodatkową analizę, która wykazała, iż implantacja stentu BVS wiąże się z istotnie większą śmiertelnością w obserwacji 5-letniej w porównaniu do leczenia z zastosowaniem DES II (test Wilcoxona-Bresłowa-Gehana [$p = 0,02$], test Tarona-Ware'a [$p = 0,03$]) (Rycina 8).



Rycina 8. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące przeżycie w obserwacji odległej w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II.

Ponadto, przeprowadzono dodatkową analizę warstwami, która wykazała istotnie większą śmiertelność w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HR = 3,4; 95% CI: 1,4 – 10,4, $p = 0,04$), cukrzycą (HR = 8,7; 95% CI: 2,2 – 31,7, $p = 0,03$), po zawale serca (HR = 4,4; 95% CI: 1,5 – 13,1, $p = 0,02$), z chorobą wielonaczyniową (HR = 5,8; 95% CI: 1,6 – 20,6, $p = 0,01$) oraz z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (HR = 3,2; 95% CI: 1,2 – 8,3, $p = 0,006$).

Metodą regresji wieloczynnikowej proporcjonalnego hazardu Cox’a określono czynniki

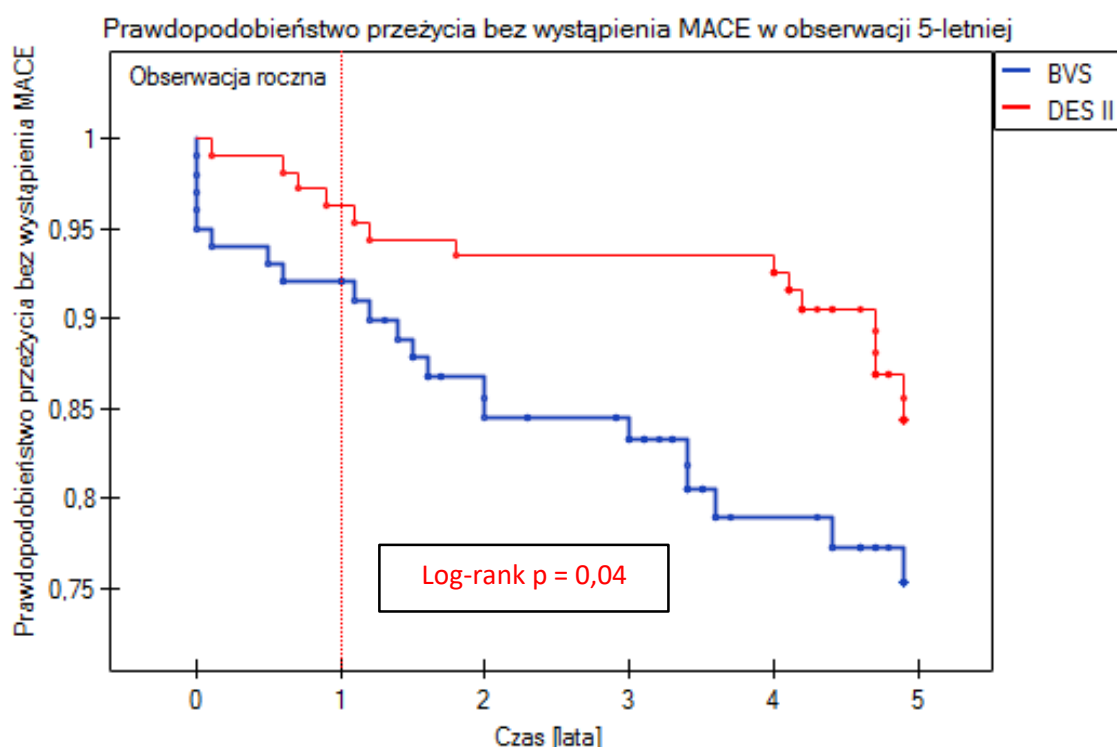
angiograficzne oraz kliniczne niezależnie związane z wystąpieniem zgonu, a także złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon, MI, ST oraz TLR. Niezależnymi czynnikami wystąpienia zgonu były ostry zespół wieńcowy przy przyjęciu (HR = 4,2; 95% CI: 0,3 – 2,5, p = 0,01) oraz stan po zawale serca (HR = 4,0; 95% CI: 0,1 – 2,7, p = 0,03). Rodzaj implantowanego stentu (BVS vs DES II) nie stanowił istotnego statystycznie czynnika prognostycznego w przedstawionym modelu regresji (HR = 0,4; 95% CI: -2,0 – 0,2, p = 0,12) (Tabela 7).

Tabela 7. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej proporcjonalnego hazardu Cox’a dla zgonu w obserwacji odległej.

Zmienna	Hazard ratio [95% CI]	P
Rodzaj stentu	0,4 [(-2,0) – 0,2]	0,11
Ostry zespół wieńcowy	4,2 [0,3 – 2,5]	0,01
Nadciśnienie tętnicze	2,8 [(-0,5) – 2,6]	0,19
Cukrzyca	1,9 [(-0,4) – 1,7]	0,22
Stan po zawale serca	4,0 [0,1 – 2,7]	0,03
Choroba wielonaczyniowa	1,6 [(-0,6) – 1,6]	0,38
Choroba pnia LTW	1,7 [(-0,8) – 1,9]	0,41

LTW – lewa tętnica wieńcowa;

Wykazano również istotnie częstsze występowanie MACE w grupie pacjentów leczonych ABSORB BVS w porównaniu z DES II (26,0% vs 14,0%, p = 0,04) (Rycina 9).



Rycina 9. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące częstość MACE w obserwacji odległej w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II.

W analizie warstwami, MACE istotnie częściej występowało w grupie BVS pośród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HR = 3,1; 95% CI: 1,6 – 6,1, $p = 0,01$), po zawale serca (HR = 5,8; 95% CI: 2,7 – 12,8, $p < 0,001$), po angioplastyce wieńcowej (HR = 4,2; 95% CI: 1,9 – 9,3, $p = 0,01$), z przewlekłą chorobą nerek (HR = 2,3; 95% CI: 1,2 – 4,2, $p = 0,04$), chorobą wielonaczyniową (HR = 3,6; 95% CI: 1,5 – 8,6, $p = 0,01$), chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (HR = 2,8; 95% CI: 1,5 – 5,4, $p < 0,001$) oraz zwapnieniami w tętnicach wieńcowych (HR = 2,5; 95% CI: 1,3 – 4,6, $p = 0,02$). W analizie regresji wieloczynnikowej proporcjonalnego hazardu Cox’a niezależnym czynnikiem wystąpienia MACE był ostry zespół wieńcowy przy przyjęciu (HR = 3,1; 95% CI: 1,2 – 7,6, $p = 0,01$) (Tabela 8).

Tabela 8. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej proporcjonalnego hazardu Cox’a dla MACE w obserwacji odległej.

Zmienna	Hazard ratio [95% CI]	p
Rodzaj stentu	0,7 [(-1,2) - 0,4]	0,38
Ostry zespół wieńcowy	3,1 [0,2 - 2,0]	0,01
Nadciśnienie tętnicze	2,0 [(-0,3) - 1,7]	0,19
Stan po zawale serca	2,0 [(-0,3) - 1,7]	0,18
Stan po PCI	1,0 [(-0,9) - 0,9]	0,92
Przewlekła choroba nerek	1,4 [(-0,7) - 1,4]	0,51
Choroba wielonaczyniowa	1,6 [(-0,3) - 1,3]	0,25
Choroba pnia LTW	1,4 [(-0,7) - 1,5]	0,53
Zwapnienia	0,8 [(-1,2) - 0,7]	0,54

LTW – lewa tętnica wieńcowa;

4.6. Wpływ zastosowania optycznej tomografii koherencyjnej na odległe wyniki angioplastyki wieńcowej z implantacją BVS

Populację badaną podzielono na grupę pacjentów, u których PCI wykonano pod kontrolą OCT (n = 32) oraz pod kontrolą angiografii (n = 68). U chorych leczonych BVS implantowanym pod kontrolą angiografii częściej rozpoznawano cukrzycę (36,7 vs 15,6%, p = 0,03) oraz hiperlipidemię (92,6% vs 75%, p = 0,01), jednakże poziom cholesterolu LDL przy przyjęciu nie różnił się istotnie pomiędzy grupami, mediana wynosiła odpowiednio 2,2 mmol/L (IQR 1,7 – 3,1) oraz 2 mmol/L (IQR 1,75 – 3,15), p = 0,37. Ponadto, w podwójnej terapii przeciwplatekowej w zestawieniu z aspiryną istotnie częściej stosowano kłopidogrel (98,5% vs 87,5%, p = 0,02) (Tabela 9). W grupie OCT częściej podwójną terapię przeciwplatekową rozpoczynano aspiryną i tikagrelorem (59,4% vs 22,1%, p<0,001). Punktacja w skali Syntax I była istotnie wyższa w grupie angiografii [12 (IQR 8,5 – 16,75) vs 8 (IQR 6 – 10), p = 0,03].

Tabela 9. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych implantacją BVS pod kontrolą OCT oraz angiografii.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	PCI pod kontrolą OCT	PCI pod kontrolą angiografii	P
Płeć męska	25 (78,1)	51 (75,0)	0,73
Wiek (lata)	60,8 $\pm$ 8,6	62,5 $\pm$ 10,1	0,41
Ostry zespół wieńcowy	5 (15,6)	13 (19,1)	0,67
Niewydolność serca	6 (18,7)	22 (32,3)	0,16
LVEF (%)	55 (50 – 60)	60 (50 – 60)	0,82
Przebyte MI	14 (43,7)	33 (48,5)	0,66
Przebyte PCI	18 (56,2)	36 (52,9)	0,76
Nadciśnienie tętnicze	24 (75,0)	54 (79,4)	0,62
Hiperlipidemia	24 (75,0)	63 (92,6)	0,01
LDL cholesterol, mmol/L	2 (1,75 – 3,15)	2,2 (1,7 – 3,1)	0,37
Cukrzyca	5 (15,6)	25 (36,7)	0,03
Cukrzyca insulinozależna	1 (3,1)	7 (10,3)	0,40
Palenie papierosów	16 (50,0)	25 (36,7)	0,21
Przebyte udar	1 (3,1)	2 (2,9)	0,56
Otyłość	7 (21,9)	22 (32,3)	0,28
Miażdżyca tętnic obwodowych	2 (6,2)	6 (8,8)	0,66
Przewlekła choroba nerek	2 (6,2)	11 (16,2)	0,17
Migotanie przedsionków	1 (3,1)	7 (10,3)	0,22
Typ zmiany B2/C	29 (90,6)	51 (75,0)	0,27
Choroba pnia LTW	4 (12,5)	4 (5,9)	0,46
Skala SYNTAX I	8 (6 – 10)	12 (8,5 – 16,75)	0,03
Restenoza w stencie	1 (3,1)	2 (2,9)	0,56
Skrzeplina	1 (3,1)	11 (16,2)	0,56
Zwapnienia	2 (6,2)	21 (35,0)	0,19
ASA	32 (100)	66 (97,1)	0,83
Tikagrelor	19 (59,4)	15 (22,1)	<0,001
Klopidogrel	28 (87,5)	67 (98,5)	0,02

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; MI- zawał serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa;

Porównanie testem log-rank nie wykazało istotnej różnicy w śmiertelności ($p = 0,10$) oraz częstości występowania złożonych punktów końcowych, tj. TVF ($p = 0,20$) i MACE ($p = 0,50$) w obu grupach (Ryc. 17-19). Analiza metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej Cox'a również nie potwierdziła istotnego wpływu OCT oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na śmiertelność oraz częstość złożonego punktu końcowego w analizowanych grupach.

4.7. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności implantacji BVS techniką PSP (predylatacja, właściwe wymiarowanie naczynia, postdylatacja)

Z populacji badanej wyodrębniono chorych leczonych zgodnie z techniką PSP ($n = 27$) i porównano ją z pozostałą grupą pacjentów ($n = 73$). W grupie tej istotnie rzadziej stwierdzano cukrzycę [4 (14,8%) vs 26 (35,6%), $p = 0,04$] oraz hiperlipamię [20 (74,1%) vs 47 (91,8%), $p = 0,04$], przy czym poziom cholesterolu LDL w obu grupach był porównywalny [1,95 (IQR 1,65 – 3,17) vs 22 (IQR 1,72 – 3,20), $p = 0,36$]. Ponadto, grupa PSP istotnie częściej otrzymywała tikagrelor [17 (63,0%) vs 17 (23,3%), $p < 0,001$] zamiast kłopidogrelu [23 (85,2%) vs 72 (98,6%), $p = 0,01$] w pierwszych trzech miesiącach podwójnej terapii przeciwplatekowej (Tabela 10).

Tabela 10. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych z zastosowaniem techniki PSP.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	PSP tak (n = 27)	PSP nie (n = 73)	P
Płeć męska	24 (88,9)	52 (71,2)	0,07
Wiek (lata)	60,8 $\pm$ 8,6	62,5 $\pm$ 10,1	0,56
Ostry zespół wieńcowy	4 (14,8)	14 (19,2)	0,83
Niewydolność serca	4 (14,8)	24 (32,9)	0,07
LVEF (%)	55 (55 – 60)	60 (50 – 60)	0,63
Przebyty zawał serca	12 (44,4)	35 (47,9)	0,09
Przebyta angioplastyka wieńcowa	16 (59,3)	38 (52,1)	0,42
Nadciśnienie tętnicze	22 (81,5)	56 (76,7)	0,26
Hiperlipidemia	20 (74,1)	47 (91,8)	0,04
LDL cholesterol, mmol/L	1,95 (1,65 – 3,175)	22 (1,725 – 3,2)	0,36
Cukrzyca	4 (14,8)	26 (35,6)	0,04
Cukrzyca insulinozależna	0 (0)	8 (11,0)	0,17
Palenie papierosów	15 (55,6)	26 (35,6)	0,07
Przebyty udar	1 (3,7)	2 (2,7)	0,68
Otyłość	6 (22,2)	23 (31,5)	0,36
Przewlekła choroba nerek	2 (7,4)	11 (15,1)	0,49
Migotanie przedsionków	1 (3,7)	7 (9,6)	0,58
Choroba wielonaczyniowa	7 (25,9)	32 (43,8)	0,10
Typ zmiany B2/C	27 (100)	55 (75,3)	0,17
Choroba pnia LTW	4 (14,8)	4 (5,5)	0,27
Skala SYNTAX I	8 (6 – 10)	12 (8,5 – 16,75)	0,03
Restenoza w stencie	1 (3,7)	2 (2,7)	0,68
Skrzeplina	1 (3,7)	2 (2,7)	0,68
Zwapnienia	2 (7,4)	21 (32,8)	0,54
ASA	27 (100)	71 (97,3)	0,95
Tikagrelor	17 (63,0)	17 (23,3)	0,00
Klopidogrel	23 (85,2)	72 (98,6)	0,01

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; MI- zawał serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa;

Zastosowanie techniki PSP w trakcie zabiegu PCI z implantacją BVS na podziale tętnic wieńcowych nie wpływało istotnie na przeżycie pacjentów ($p = 0,07$). Ponadto, nie zmieniało istotnie częstości występowania złożonych punktów końcowych, takich jak TVF ($p = 0,50$) i MACE ($p = 0,60$). W analizie wieloczynnikowej zastosowanie techniki PSP również nie stanowiło istotnego statystycznie czynnika prognostycznego w przedstawionym modelu regresji (HR = 0,3; 95% CI: -2,0 – 1,2, $p = 0,16$).

4.8. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwplatekowej z zastosowaniem strategii deeskalacyjnej

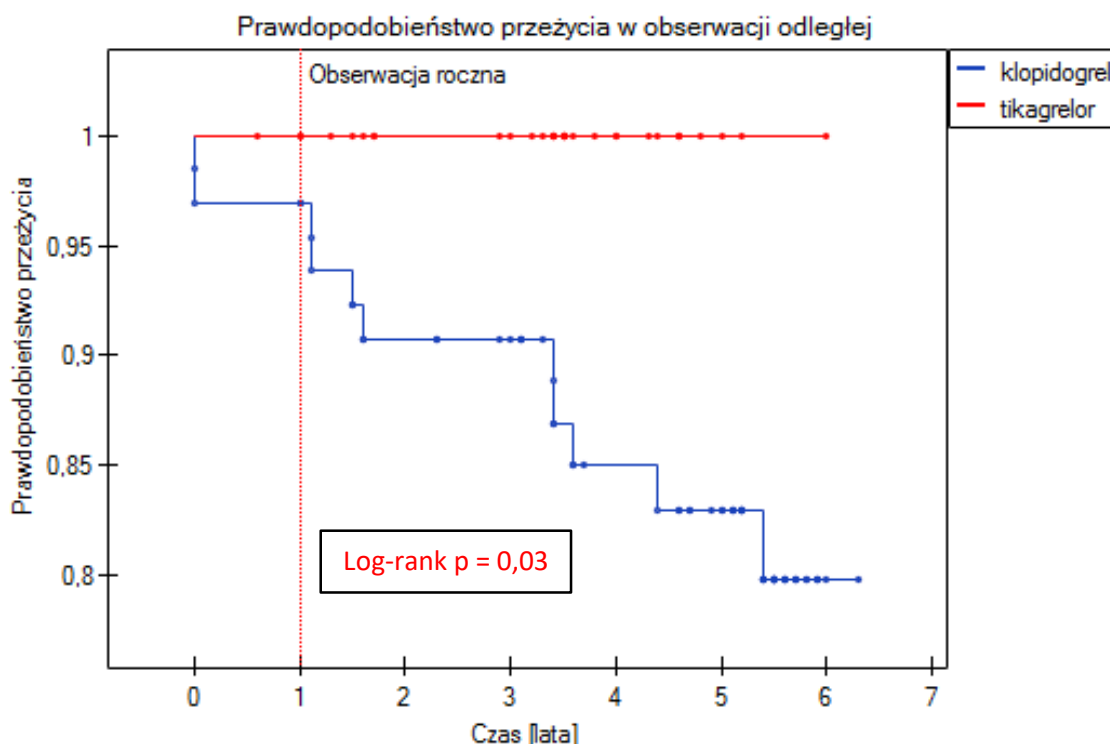
Strategię deeskalacyjną w leczeniu podwójną terapią przeciwplatekową zastosowano u 34 pacjentów. Wszyscy ci chorzy przyjmowali tikagrelor przez minimum 3 miesiące od zabiegu [mediana 3 miesiące (IQR 3 – 6 miesięcy)], a następnie lek zamieniano na kłopidogrel i kontynuowano DAPT do minimum 12 miesięcy. Pacjenci leczeni od początku kłopidogrelem istotnie częściej chorowali na niewydolność serca [23 (34,8%) vs 5 (14,7%), $p = 0,03$] oraz cukrzycę [26 (39,4%) vs 4 (11,8%), $p > 0,004$]. Ponadto, zaawansowanie zmian miażdżycowych ocenianych w skali Syntax I było istotnie większe w tej grupie [13 (IQR 9,5 – 20) vs 8 (IQR 8 – 10)]. W grupie chorych leczonych zgodnie ze strategią deeskalacyjną istotnie częściej zabiegi wykonywano pod kontrolą OCT [19 (55,9%) vs 13 (19,7%), $p < 0,001$] oraz zgodnie z techniką PSP [17 (50,0%) vs 10 (15,1), $p < 0,001$].

Tabela 11. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych tikagrelorem vs kłopidogrelem w pierwszych trzech miesiącach DAPT.

Zmienna, n (%), średnia $\pm$ SD, mediana (IQR)	Tikagrelor (n = 34)	Kłopidogrel (n = 66)	P
Płeć męska	27 (79,4)	49 (74,2)	0,57
Wiek (lata)	60,1 $\pm$ 8,6	63,0 $\pm$ 10,1	0,16
Ostry zespół wieńcowy	6 (17,6)	12 (18,2)	0,95
Niewydolność serca	5 (14,7)	23 (34,8)	0,03
LVEF (%)	60 (50 – 60)	60 (50 – 60)	0,73
Przebyty MI	15 (44,1)	32 (48,5)	0,68
Przebyte PCI	18 (52,9)	36 (54,5)	0,87
Nadciśnienie tętnicze	23 (67,7)	55 (83,3)	0,07
Hiperlipidemia	26 (76,5)	61 (92,4)	0,05
LDL cholesterol, mmol/L	2,2 (1,8 – 3,2)	2,2 (1,7 – 3,1)	0,97
Cukrzyca	4 (11,8)	26 (39,4)	0,004
Cukrzyca insulinozależna	1 (2,9)	7 (10,6)	0,18
Palenie papierosów	12 (35,3)	29 (43,9)	0,41
Przebyty udar	0 (0)	3 (4,5)	0,52
Otyłość	6 (17,6)	23 (34,8)	0,07
Przewlekła choroba nerek	2 (5,9)	11 (16,7)	0,23
Migotanie przedsionków	1 (2,9)	7 (10,6)	0,34
Choroba wielonaczyniowa	11 (32,3)	28 (42,3)	0,33
Typ zmiany B2/C	31 (91,2)	51 (77,3)	0,58
Choroba pnia LTW	5 (14,7)	3 (4,5)	0,17
Skala SYNTAX I	8 (8 – 10)	13 (9,5 – 20)	0,01
Restenoza w stencie	0 (0)	3 (4,5)	0,21
Skrzeplina	0 (0)	3 (4,5)	0,21
Zwapnienia	3 (8,8)	20 (31,2)	0,93
ASA	33 (97,1)	65 (98,5)	0,63
OCT	19 (55,9)	13 (19,7)	<0,001
PSP	17 (50,0)	10 (15,1)	<0,001

IQR – rozstęp międzykwartylowy; MI- zawał serca, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; PCI – przezskórna angioplastyka wieńcowa;

W analizie log-rank zastosowanie tikagreloru z aspiryną w podwójnej terapii przeciwplatekowej u pacjentów po zabiegu angioplastyki wieńcowej z wszczepieniem rusztowania bioresorbowalnego na podziale tętnic wieńcowych związane było ze zmniejszoną śmiertelnością w obserwacji odległej (0% vs 16,7%, $p = 0,03$) (Rycina 10).



Rycina 10. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące śmiertelność odległą w grupie stosującej terapię deeskalacyjną z tikagrelorem w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie kłopidogrel.

W modelu analizy wieloczynnikowej proporcjonalnego Hazardu Cox'a uwzględniającym parametry różniące się pomiędzy grupami, zastosowanie tikagreloru nie wpływało istotnie na ryzyko wystąpienia zgonu. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania złożonego punktu końcowego pomiędzy obiema grupami.

5. Dyskusja

Złotym standardem leczenia inwazyjnego choroby niedokrwiennej serca pozostaje angioplastyka wieńcowa z implantacją stentów metalowych uwalniających lek antyproliferacyjny (DES) [54]. Platforma najnowszych DES-ów wykonana jest z bardzo cienkich metalowych pręseł, pokrytych biokompatybilnymi polimerami uwalniającymi leki antyproliferacyjne z optymalnie dostosowaną farmakokinetyką [55]. Jednakże, stenty metalowe są implantami permanentnie pozostającymi w naczyniu, stwarzającymi potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych, takich jak: bardzo późna zakrzepica w stencie (>1 roku), głównie w wyniku reakcji zapalnej i nadwrażliwości, restenoza w stencie, złamania i pęknięcia pręseł lub nabyta malapozycja stentu. Ponadto, sztywne, metalowe rusztowanie upośledza funkcję naczynioruchową tętnicy oraz zwiększa ryzyko opóźnionej hiperplazji neointymy i powstania neoaterosklerozy. Ryzyko powikłań okołozabiegowych oraz zdarzeń niepożądanych w obserwacji krótko- i długoterminowej szczególnie wzrasta w przypadku leczenia zmian złożonych, takich jak zwężenia na podziale tętnic wieńcowych, które stanowią 15-20% wszystkich zabiegów przezskórnej angioplastyki [56, 57].

Oczekiwano, że powyższe problemy zostaną rozwiązane poprzez wprowadzenie rusztowań bioresorbowalnych, które ulegają całkowitej degradacji w ścianie tętnicy w okresie od kilku do kilkudziesięciu miesięcy od implantacji. Po tym czasie leczony segment tętnicy powinien być ustabilizowany i częściowo wygojony, a funkcja fizjologiczna naczynia w pełni przywrócona. Teoretycznie eliminuje to ryzyko bardzo późnych incydentów wieńcowych (w tym zakrzepicy) oraz umożliwia powrót prawidłowej morfologii i funkcji śródbłónka. Ponadto, w przypadku zastosowania BVS w leczeniu zmian na bifurkacji tętnic wieńcowych teoretycznie eliminujemy trwałe ograniczenie dostępu do bocznic lub ich uciśnięcie [58].

5.1. Ocena skuteczności oraz techniki implantacji BVS w zmianach na podziale tętnic wieńcowych

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały 100-procentową skuteczność zabiegu implantacji rusztowania bioresorbowalnego Absorb na podziale tętnic wieńcowych z niewielką liczbą powikłań okołozabiegowych (2 pacjentów), które wystąpiły w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia procedury wszczepienia BVS w tutejszym ośrodku. Porównywalną skuteczność stwierdzono w rejestrze San Raffaele Scientific Institute, do którego włączono 182 chorych, w tym 84% ze zmianami złożonymi, oraz w rejestrze ABSORB FIRST, w którym odnotowano 99-procentową skuteczność implantacji [59]. Podobne wyniki uzyskano w rejestrze ABSORB Expand, gdzie skuteczność implantacji wyniosła 98% [60]. Wystąpienie powikłań okołozabiegowych w początkowym okresie stosowania Absorb BVS wynika prawdopodobnie z odmiennej, w stosunku do stentów metalowych, techniki implantacji oraz związanej z tym krzywej uczenia. Jednym z utrudnień podczas implantacji Absorb BVS jest gorsza dostarczalność do zmiany docelowej, która wynika głównie z dużej grubości przęseł (ok. 150 μm vs 65 – 91 μm w przypadku obecnie stosowanych stentów metalowych) oraz wyższego profilu rusztowania w porównaniu ze stentem metalowym (1,4 mm vs 1,1 mm; odpowiednio dla Absorb i Xience) [61]. Zwiększa to ryzyko dyslokacji stentu, zwłaszcza w przypadku krętych i zwapniałych zmian. W zestawieniu ze zwiększoną grubością przęseł oraz ograniczoną możliwością postdylatacji wzrasta ryzyko malapozycji rusztowania, zwłaszcza w przypadku zmian złożonych [24]. Ponadto, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym prawidłowe oszacowanie wielkości naczynia jest trudne z powodu obkurczenia tętnicy oraz obecności skrzepliny w jej świetle [62]. Agresywna predylatacja zwiększa ryzyko znacznej destrukcji niestabilnej/ pękniętej blaszki miażdżycowej, mobilizacji skrzepliny oraz dystalnej embolizacji naczynia. W związku z tym, w przypadku masywnych skrzeplin w świetle naczynia, zalecana jest trombektomia przed zastosowaniem cewnika balonowego

do predylatacji [63]. W analizowanej populacji skrzeplinę obserwowano we wszystkich przypadkach STEMI (3%), każdorazowo wykonując trombektomię aspiracyjną.

Wszystkie powyższe aspekty, zwiększają znaczenie właściwego przygotowania naczynia przed implantacją stentu. Aby jednak tego dokonać, niezbędny jest właściwy dobór rodzaju i rozmiaru cewnika balonowego. Użycie zbyt małego balonu, grozi nieodpowiednim przygotowaniem zmiany i w kolejnym etapie niedopreżeniem stentu; zbyt duży stwarza ryzyko dyssekcji i niestabilności zmiany, co zwiększa ryzyko konieczności doszczepienia stentów metalowych. Dlatego już na tym etapie kluczowe wydaje się zastosowanie obrazowania wewnątrzwieńcowego. Ze względu na wysoką rozdzielczość umożliwiającą ocenę poszczególnych przęseł stentu oraz dokładną apozycję do ściany naczynia, zalecanym badaniem jest optyczna tomografia koherencyjna. W grupie badanej predylatację wykonano u 90% pacjentów, przy czym warto zaznaczyć, że po 2014 roku stała się obligatoryjna i wykonywano ją u wszystkich chorych. Odsetek predylatacji w innych ośrodkach w dużej mierze zależał od doświadczeń własnych i wdrożenia techniki PSP. W badaniach publikowanych po 2015 roku zwykle przekraczał 95% [64]. W analizowanej populacji dobór średnicy cewnika balonowego opierał się na ocenie QCA (62%) oraz wynikach badań wewnątrzwieńcowych (38%), tj. OCT i IVUS odpowiednio u 32% i 6% chorych. Stosunkowo niewielkie wykorzystanie wewnątrzwieńcowych badań obrazowych wynikało głównie z wysokich kosztów oraz krzywej uczenia dotyczącej interpretacji wyników badania OCT. Koniecznie jednak trzeba podkreślić, że częstość wykonanych OCT znacznie wzrastała wraz z doskonaleniem techniki implantacji BVS i wdrażaniem techniki PSP. Podobnie jak poprzednio, częstość wykonanych OCT w naszym ośrodku znacznie wzrosła po 2014 roku.

Ograniczone możliwości optymalizacji implantowanego rusztowania bioresorbowalnego wymuszają konieczność odpowiedniego doboru średnicy stentu, najlepiej opartego również na badaniu optycznej tomografii koherencyjnej. Zgodnie z zaleceniami EBC dobór średnicy stentu

metalowego do leczenia zmian na podziale tętnic wieńcowych powinien opierać się na dystalnej średnicy naczynia głównego [65]. Zmniejsza to ryzyko przesunięcia kariny w kierunku boczny i jej zamknięcia. W przypadku BVS, średnica wybranego stentu powinna być dostosowana do proksymalnej referencji naczynia głównego, co umożliwi zastosowanie odpowiednio dużego balonu w technice proksymalnej optymalizacji (POT) [66]. Rampat i wsp. wykazali, że dobór średnicy rusztowania na podstawie proksymalnej i dystalnej referencji wiąże się z podobną częstością powikłań okołozabiegowych. Jednakże, strategia oparta na proksymalnej RVD wiązała się z rzadszym występowaniem malapozycji BVS [67].

Ostatnim aspektem właściwej implantacji BVS pozostaje optymalizacja zabiegu, którą szczegółowo możemy dokonać pod kontrolą badania wewnątrzwieńcowego, szczególnie, iż przęsła stentu nie są widoczne we fluoroskopii. Ocenia się wówczas właściwe przyleganie stentu do ściany naczynia, ewentualne pęknięcia przęseł, proksymalny i dystalny koniec stentu w celu wykluczenia dyssekcji brzeżnej oraz pole powierzchni naczynia w miejscu implantowanego BVS. Ponadto, w przypadku bifurkacji oceniamy miejsce odejścia boczny. Autorzy rejestru INVEST wykazali, że wiodącymi przyczynami bardzo późnej zakrzepicy w BVS był brak ciągłości rusztowania bioresorbowalnego (42.1%), malapozycja (18.4%), neoateroskleroza (18.4%), niedopiężenie rusztowania lub wystawianie przęseł do światła naczynia (10.5%) [25]. Allahwala i wsp. wykazali, że pomimo osiągnięcia sukcesu angiograficznego we wszystkich zabiegach implantacji BVS, dalsza optymalizacja konieczna była u ponad jednej czwartej pacjentów, gdy oceny dokonywano na podstawie badania OCT [27]. Szczegółowa analiza badanej populacji nie wykazała by wykonanie zabiegu pod kontrolą OCT istotnie wpływało na wczesne i odległe wyniki leczenia. Prawdopodobną przyczyną jest stosunkowo niewielka grupa, u której wykonano optyczną tomografię koherencyjną oraz jak wspomniano wcześniej, krzywa uczenia się wykonywania i interpretacji badań. Ponadto, niewykluczona była pewna preselekcja chorych ze zmianami o większym stopniu

zaawansowania w ocenie angiograficznej, u których operator decydował się na wykonanie badania OCT.

W badaniach retrospektywnych znaczenie predylatacji, właściwego wymiarowania naczynia oraz postdylatacji podsumowano w technice PSP (ang. predilatation, sizing, post-dilatation). Początkowo koncepcja PSP zintegrowana była z ogólną koncepcją „5xP” koncentrującą się na odpowiednim przygotowaniu zmiany (ang. Prepare the lesion), właściwej oceny średnicy naczynia (ang. Property size), nierozprężeniu stentu powyżej limitu (ang. Pay attention to the expansion limits), postdylatacji balonem NC (ang. Post-dilate with a non-compliant balloon) oraz odpowiedniej podwójnej terapii przeciwplatekowej (ang. Pay attention to DAPT) [68]. W maju 2015 roku grupa europejskich ekspertów opublikowała konsensus, w którym zawarto zalecenia dotyczące optymalnej techniki implantacji BVS zgodnej z techniką PSP [24]. Słuszność powyższej strategii potwierdzono w rejestrze MICAT (ang. The Coronary Slow-flow and Microvascular Disease Registry), w którym optymalizacja i implantacja BVS związana była z istotną redukcją zakrzepicy w stencie [68]. Analiza post-hoc badania GHOST-EU wykazała istotną redukcję zdarzeń niepożądanych związanych z wszczepionym stentem (ang. device-oriented composite endpoints, DoCE) w obserwacji rocznej, gdy poprawnie wykonano kolejne trzy etapy techniki PSP podczas zabiegu PCI (HR 0,75, 95% CI: 0,61-0,93; $p=0,007$). Ponadto, strategia ta charakteryzowała się bardzo wysoką ujemną wartością predykcyjną wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych [69]. Silny związek optymalnie zastosowanej techniki PSP z częstością zdarzeń klinicznych w obserwacji 3-letniej potwierdzono w zbiorczej analizie badań randomizowanych z udziałem rusztowania Absorb (ABSORB II, ABSORB III, CHINA, JAPAN, EXTEND) [70]. W badanej przez mnie populacji zastosowanie techniki PSP nie wpływało istotnie na częstość wystąpienia TVF i MACE w obserwacji odległej. Wykazano wprawdzie zmniejszenie śmiertelności w tej grupie

chorych, jednakże bez osiągnięcia istotności statystycznej. Prawdopodobną przyczyną jest stosunkowo nieliczna grupa pacjentów ($n = 27$ vs $n = 73$).

Wybór odpowiedniej strategii zabiegu PCI na podziale tętnic wieńcowych w przypadku BVS jest szczególnie istotny. Ze względu na niekorzystny profil rusztowania, nie zaleca się techniki dwustentowej, tj. culotte, crush ze względu na potrójne nakładanie się warstw stentu, a tym samym ograniczenie światła naczynia [71]. Ponadto, w związku z upośledzeniem procesu gojenia się ściany tętnicy, rośnie ryzyko zakrzepicy i restenozы w stencie. Preferowany jest zatem wybór technik jednostentowych, wśród których najczęściej stosowana jest technika PS. Możliwa jest również implantacja stentu wyłącznie do bocznicy (Medina 0,0,1) z minimalną protruzją przęseł do MB lub do dystalnego odcinka naczynia głównego (Medina 0,1,0). W analizowanej grupie pacjentów najczęściej stosowana była technika PS (66%), co pozostaje w zgodzie z zaleceniami i dostępnymi danymi literaturowymi [49]. Jeżeli istniała potrzeba interwencji w gałęzi bocznej, po wstępnym wykonaniu POT, ostium bocznicy poszerzano przez „oczko” rusztowania, balonem NC o średnicy 2,0 lub 2,5 mm z niewielkim ciśnieniem inflacji (10 atm). Dane wskazują, że zachowanie powyższych zasad pozwala uniknąć pęknięcia przęseł i zniszczenia rusztowania [72]. W przypadku powikłań lub suboptymalnego wyniku zabiegu w obrębie gałęzi bocznej, wymagające implantacji kolejnego stentu, preferowane były technika T lub TAP. Dane wskazują, że w takich przypadkach bezpieczniejsze jest zastosowanie stentu DES [73, 74]. W przypadku implantacji stentów metalowych w obrębie bifurkacji, silnie ugruntowane jest zakończenie zabiegu postdylatacją z zastosowaniem techniki kissing balloon. Ze względu na omówione wcześniej właściwości Absorb BVS, powinno się unikać stosowania postdylatacji tą techniką ze względu na ryzyko deformacji, pęknięć i złamań przęseł stentu w części proksymalnej [75, 76]. Jak wspomniano powyżej, alternatywę stanowi technika mini-kissing balloon, która pozwala uniknąć nadmiernego poszerzenia w odcinku proksymalnym stentu.

5.2. Wyniki leczenia zmian na bifurkacji za pomocą BVS

Wczesne i odległe wyniki leczenia istotnych zwężeń na podziale tętnic wieńcowych za pomocą BVS Absorb są akceptowalne, biorąc pod uwagę wyższe ryzyko podstawowe pacjenta i charakterystykę zmian, oraz porównywalne do dotychczasowych wyników badań [77, 78]. Podczas całego okresu obserwacji śmiertelność całkowita wyniosła 11%. Z przyczyn sercowo-naczyniowych zmarło 4 chorych, przy czym wszyscy w ciągu roku od zabiegu. Dla porównania, w pierwszym randomizowanym badaniu ABSORB śmiertelność w obserwacji 3-letniej była na poziomie 6,7% (2 pacjentów). Trzeba jednak zaznaczyć, że badanie dotyczyło ściśle wyselekcjonowanej grupy, obejmowało bowiem 101 chorych ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową oraz maksymalnie dwoma nowymi zwężeniami > 50%, o długości do 14 mm w naczyniach o średnicy 3 mm. W trakcie całego okresu obserwacji odnotowano 2 przypadki (2%) wczesnej zakrzepicy w stencie (pierwsze 30 dni). Warto podkreślić, że oba wystąpiły w pierwszym roku od wprowadzenia BVS Absorb w naszym ośrodku. Odsetek ten jest wyższy w porównaniu do obecnych wyników z zastosowaniem stentów metalowych na podziale tętnic wieńcowych. Pierwsze niepokojące doniesienia o zwiększonym ryzyku zakrzepicy w BVS ujawniły wyniki dużego rejestru GHOST-EU, do którego włączono 1189 niewyselekcjonowanych pacjentów. Częstość ST w tym badaniu wyniosła 2,1% w pierwszych 180 dniach obserwacji [79]. Podobne wyniki uzyskano również w poprzednich badaniach [80]. Lipinski i wsp. sporządzili metaanalizę, do której włączono 10 510 pacjentów z 25 badań z udziałem BVS Absorb. Rozkład czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i złożoność zmian była typowa dla rozkładu w ogólnej populacji pacjentów poddawanych PCI [81]. W pracy przeanalizowano częstość pewnej/prawdopodobnej zakrzepicy w stencie w okresie pierwszych 30 dni po zabiegu. Ryzyko ostrej i podostrej ST wyniosło odpowiednio 0,27% i 0,57%. Natomiast w średnim dla wszystkich badań okresie obserwacji ($6,4 \pm 5,1$ miesięcy) pewna/prawdopodobna zakrzepica w stencie wystąpiła u 1,2% pacjentów

z wyraźnym trendem do wzrostu częstości ST w grupie pacjentów z OZW. Ponadto, ST oraz MI było 2-krotnie większe u pacjentów, którzy otrzymali BVS w porównaniu do tych, u których wszczepiono EES. Jeżeli chodzi o częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz MACE, BVS okazał się równie bezpieczny co DES. Poznanie przyczyny zwiększonego ryzyka zakrzepicy w stencie wydaje się kluczowe. W subanalizie rejestru GHOST-EU przeprowadzonej u 289 chorych ze zmianami na podziale tętnic wieńcowych, zakrzepicę w BVS odnotowano u 1,4%, 2,5% i 2,5% pacjentów, odpowiednio po 30, 180 i 360 dniach obserwacji [82]. Koniecznie trzeba zauważyć, że 7 z 8 przypadków wystąpiło u pacjentów na podwójnej terapii przeciwplatekowej leczonych z powodu OZW, u których nie wykonano postdylatacji naczynia głównego oraz obrazowania wewnątrznaczyniowego. Na podstawie dotychczasowych doświadczeń, uznaje się, że głównym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w BVS jest jego niedoprężenie i malapozycja, a zatem optymalizacja zabiegu, najlepiej pod kontrolą obrazowania wewnątrznaczyniowego, jest niewątpliwie bardzo istotna.

Nie należy zapomnieć także o roli podwójnej terapii przeciwplatekowej i nowych leków przeciwplatekowych, takich jak prasugrel i tikagrelor. Koncepcję strategii deeskalacyjnej z zastosowaniem powyższych leków stworzono i wprowadzono w naszym ośrodku w grudniu 2014 roku. Od tego czasu nie odnotowano kolejnych epizodów ST. Strategia ta polegała na minimum 3-miesięcznym okresie stosowania tikagreloru, ewentualnie prasugrelu w podwójnej terapii z aspiryną, a następnie zamianą nowego leku przeciwplatekowego na kłopidogrel. Szczegółowa analiza wykazała, że zastosowanie terapii deeskalacyjnej wiązało się z istotnie mniejszą częstością zgonów w tej grupie chorych. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tikagreloru u chorych z OZW z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST potwierdzono w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu PLATO, gdzie porównano tikagrelor z kłopidogrelem. Do badania włączono łącznie 18624 chorych, z czego 9333 do grupy tikagreloru oraz 9291 do grupy kłopidogrelu. Wykazano istotną przewagę tikagreloru nad kłopidogrelem

w zakresie głównych i dodatkowych punktów końcowych. Przewaga ta dotyczyła zgonu z przyczyn naczyniowych [zmniejszenie ryzyka (ang. risk reduction, RR) 21% w ciągu roku] i z jakiegokolwiek przyczyny (RR 21%) oraz co ważne, zakrzepicy w stencie (RR 33%). Ponadto, nie było różnicy w zakresie wszystkich poważnych powikłań krwotocznych [z wyjątkiem poważnego krwawienia niezwiązanego z operacją wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych (CABG)]. Szczególne wskazania do stosowania tikagreloru dotyczą chorych z zakrzepicą lub większym ryzykiem zakrzepicy w stencie, co w świetle aktualnym danych o zwiększonym ryzyku ST w BVS jednoznacznie przemawia za jego stosowaniem w badanej grupie chorych.

Badanie TRITON-TIMI 38 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem, porównującym skuteczność leczenia prasugrelem i kłopidogrelem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, u których zaplanowano leczenie inwazyjne. Do badania włączono 13 608 chorych z ACS, w tym 10 074 z niestabilną chorobą wieńcową lub NSTEMI i 3 534 chorych z rozpoznanym STEMI. Pierwszorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału mięśnia serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu wystąpił istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych prasugrelem w porównaniu z kłopidogrelem (9,9% vs 12,1%; $p < 0,001$). Podobnie jak w przypadku tikagreloru, u chorych otrzymujących prasugrel rzadziej dochodziło do zakrzepicy w stencie (1,1 vs 2,4%; $p < 0,001$). Z kolei, u chorych otrzymujących prasugrel w porównaniu z grupą kłopidogrelu istotnie częściej obserwowano duże powikłania krwotoczne (2,4% vs 1,8%; $p = 0,03$), w tym również krwotoki zagrażające życiu (1,4 vs 0,9%; $p = 0,01$), które odpowiednio u 0,4 i 0,1% chorych były przyczyną zgonu ($p = 0,002$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami w śmiertelności ogólnej.

5.3. Porównanie BVS z grupą DES II generacji

Porównanie BVS ABSORBTM z historyczną grupą DES II generacji za pomocą testów alternatywnych Wilcoxa-Breslowa-Gehana i Tarona-Ware'a wykazało istotnie większą śmiertelność w grupie Absorb. Ponadto, gorzej rokowali pacjenci, u których wszczepiono BVS w podgrupach z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, po przebytym zawale serca, z chorobą wielonaczyniową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej.

Przeprowadzona analiza wykazała również istotnie częstsze występowanie MACE w grupie pacjentów leczonych ABSORB BVS w porównaniu z DES II. W szczegółowej analizie warstwowej, MACE istotnie częściej występowało w grupie BVS wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, po zawale serca, po angioplastyce wieńcowej, z przewlekłą chorobą nerek, chorobą wielonaczyniową, chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz zwapnieniami w tętnicach wieńcowych.

Początkowo, wyniki nierandomizowanych badań obserwacyjnych nie wykazały istotnych różnic w częstości niepożądanych zdarzeń sercowych pomiędzy grupą Absorb BVS a DES II. Jednakże wyniki badania ABSORB II, pierwszego randomizowanego badania porównującego Absorb BVS ze stentem metalowym, położyły cień na dalszej przyszłości rusztowań bioresorbowalnych [83]. Po pierwsze w obserwacji 3-letniej nie wykazano przewagi funkcji wazomotorycznej w grupie Absorb, po drugie późna utrata światła naczynia była istotnie większa w tej grupie chorych. Ponadto, tak zwany złożony punkt końcowy zorientowany na urządzenie (DoCE) wystąpił istotnie częściej w grupie Absorb BVS, głównie za sprawą zwiększonej częstości zawału serca związanego z leczonym naczyniem. Ostateczny kres technologii rusztowań bioresorbowalnych Absorb, położyły wyniki 3-letniej obserwacji randomizowanego, wieloośrodkowego badania ABSORB III, które porównało stenty Absorb ze stentami kobaltowo-chromowymi Xience uwalniającymi ewerolimus (EES) [84]. Do badania włączono 2008 pacjentów, 1322 do grupy Absorb, 686 do grupy EES. Pomimo

korzystnych wyników w pierwszym roku po zabiegu, obserwacja 3-letnia ujawniła istotnie częstsze występowanie pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon sercowy, zawał w zakresie naczynia zrewaskularyzowanego [ang. target vessel myocardial infarction, TV-MI], ponowna rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia w zakresie naczynia docelowego [ang. ischemia-driven target-vessel revascularization, ID-TLR]) w grupie BVS w porównaniu do EES (13.4% vs 10.4%, $p = 0.06$). Zawał serca związany z leczonym naczyniem również wystąpił istotnie częściej w grupie Absorb względem grupy EES (8.6% vs 5.9%; $p = 0.03$). Jednakże, największy niepokój wzbudziło istotnie większe ryzyko zakrzepicy w stencie po implantacji BVS w porównaniu do EES (2.3% vs 0.7%; $p = 0.01$). Dodatkowo autorzy wykazali, że niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko TLF i zakrzepicy w stencie w okresie 3-letniej obserwacji, była implantacja BVS w naczyniach równych lub mniejszych niż 2.25 mm.

5.4. Perspektywy rozwoju stentów bioresorbowalnych

Niekorzystne wyniki badań z udziałem Absorb BVSTTM skłoniły Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne do zmiany zaleceń dotyczących stosowania rusztowań bioresorbowalnych na klasę III, co wiązało się z wycofaniem ich z codziennej praktyki klinicznej i dopuszczeniem implantacji tylko w ramach badań naukowych [85]. Jednakże, ze względu na potencjalne korzyści BVS, rozwój tej technologii nadal trwa, a obserwacje z dotychczasowych badań z udziałem Absorb są cennym źródłem wiedzy, wyznaczając kierunek doskonalenia przyszłych platform. Obecnie opracowywanych jest ponad 30 nowych typów rusztowań bioresorbowalnych nowej generacji, których modyfikacja względem Absorb BVSTTM polega m.in. na skróceniu czasu biodegradacji i zmniejszeniu grubości przęseł, która w dużym stopniu warunkuje szybkość procesu gojenia. Trwają badania, które skupiają się na redukcji grubości przęseł przy zachowaniu siły radialnej dzięki zastosowaniu amorficznego kwasu poli-L-mlekowego o ultrawysokiej masie cząsteczkowej. Ponadto, dostępne pozostają na rynku alternatywne rusztowania zbudowane z PLLA, takie jak DESolve (Elixir Medical Corporation; Milpitas, Kalifornia) i ART Pure (Arterial Remodeling

Technologies SA; Paryż, Francja), platformy stworzone na bazie magnezu, takie jak Magmaris (Biotronik AG, Bülach, Szwajcaria), czy też polimerów tyrozyny, tj. Fantom (REVA Medical, Inc.; San Diego, Kalifornia). Właściwości fizyko-chemiczne rusztowań magnezowych umożliwiają skrócenie czasu biodegradacji oraz zmianę architektury stentów i geometrii przęseł tak, aby w mniejszym stopniu zaburzały one laminarny przepływ krwi, co z kolei ograniczy ich potencjał prozakrzepowy. W randomizowanym badaniu BIOSOLVE-II wykazano zachęcające wyniki zastosowania stentów Magmaris u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną [86]. W długoterminowej obserwacji nie odnotowano ani jednego przypadku zakrzepicy w rusztowaniu. Idąc krok dalej, w koncepcję „nothing leaving behind” wpisują się również balony pokryte lekiem antyproliferacyjnym (ang. drug-coated balloon, DCB), dostarczonym w miejsce zmiany docelowej, bez pozostawienia w naczyniu ciała obcego. Niewątpliwie obie technologie wymagają dalszych intensywnych badań oraz ewentualnych udoskonaleń, a doświadczenia płynące ze stosowania Absorb BVS™ wyznaczają im dalszy kierunek.

6. Ograniczenia pracy

Przedstawiona praca nie jest wolna od ograniczeń. Jednym z nich jest jej stosunkowo mała liczebność, zwłaszcza w podgrupach pacjentów, u których wykonano badania wewnątrzwieńcowe, tj. OCT i IVUS oraz zastosowano technikę PSP w trakcie implantacji BVS Absorb. Analizę porównawczą niewątpliwie utrudniła również heterogenność grupy, dotycząca głównie wskazań do leczenia zabiegowego [włączani byli zarówno pacjenci ze stabilną dławicą piersiową jak również pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (STEMI, NSTEMI, UA), a także pacjenci z przewlekłą niedrożnością tętnic wieńcowych]. Była to grupa kolejnych pacjentów, u których stosowano BVS, a najważniejszym kryterium włączenia było występowanie zmian na podziale tętnic wieńcowych. W założeniu chodziło bowiem o ukazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BVS na bifurkacji w różnych nieselekcionowanych grupach chorych.

Ponadto, pewnym ograniczeniem była zmiana strategii leczenia przeciwplatekowego oraz sposobu implantacji BVS i wdrożenia techniki PSP podczas rekrutacji pacjentów w kolejnych latach. Z drugiej strony, zmiana strategii leczenia umożliwiła porównanie ich bezpieczeństwa i skuteczności w analizowanej grupie.

Ograniczeniem analizy porównawczej grupy BVS Absorb z DES II generacji jest retrospektywny charakter porównania oraz różne okresy rekrutacji pacjentów. Warto jednakże podkreślić, że obie grupy były homogenne pod względem głównych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

7. Wnioski

1. Implantacja rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM w zmianach na podziale tętnic wieńcowych wykonana przez doświadczonych operatorów jest skuteczna i obarczona niskim ryzykiem powikłań okołozabiegowych.
2. Leczenie istotnych zwężeń na podziale tętnic wieńcowych z zastosowaniem rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM jest związane z większym ryzykiem zgonu oraz dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do leczenia z implantacją stentu metalowego uwalniającego lek antyproliferacyjny II generacji, szczególnie u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi oraz z chorobą wielonaczyniową lub zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej.
3. Nie wykazano by zastosowanie obrazowania wewnątrznaczyniowego podczas zabiegu implantacji BVS ABSORBTM na podziale tętnic wieńcowych wpływało istotnie na wczesne i odległe wyniki leczenia.
4. Nie wykazano istotnego wpływu zastosowania techniki PSP podczas zabiegu implantacji BVS ABSORBTM na podziale tętnic wieńcowych na wczesne i odległe wyniki leczenia.
5. Przeciwpłytkowa terapia deeskalacyjna z zastosowaniem tikagreloru była związana z istotnie mniejszą śmiertelnością chorych z istotnymi zwężeniami na podziale tętnic wieńcowych leczonych angioplastyką naczyń wieńcowych z implantacją BVS ABSORBTM w porównaniu do chorych z konwencjonalną podwójną terapią przeciwpłytkową (aspiryna plus kłopidogrel).

8. Streszczenie

Wstęp

Postęp, który dokonał się w kardiologii na przestrzeni ostatnich 40 lat doprowadził do znacznego zmniejszenia śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Jednym z najważniejszych dokonań był rozwój kardiologii interwencyjnej. Obecnie standardem leczenia choroby wieńcowej jest angioplastyka wieńcowa z implantacją stentu metalowego uwalniającego lek antyproliferacyjny (DES). Wprowadzenie stentów DES, zwłaszcza nowej generacji pozwoliło na istotne ograniczenie odsetka zakrzepicy w stencie, restenozy i ponownych rewaskularyzacji, również w leczeniu zmian złożonych i trudnych przypadków klinicznych (cukrzyca, niewydolność nerek, wielonaczyniowa choroba wieńcowa itp.). Jednakże pomimo istotnej poprawy wyników leczenia, wciąż istnieją istotne ograniczenia stentów metalowych, wynikające głównie z permanentnej obecności w naczyniu materiału obcego. Do najważniejszych z nich należą: zwiększone ryzyko bardzo późnej zakrzepicy, w niektórych sytuacjach wymagające stosowania przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej, ryzyko nabytej malapozycji stentu, restenozy w stencie, jak również upośledzenie funkcji naczynioruchowej tętnicy. Z myślą o przezwycięzeniu powyższych ograniczeń, opracowano technologię stentów bioresorbowalnych, uwalniających lek antyproliferacyjny. Stenty te całkowicie się rozpuszczają po kilkudziesięciu miesiącach od implantacji. Do potencjalnych korzyści należą: uzyskanie szybszego gojenia leczonego segmentu, a tym samym ograniczenie do minimum czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, brak ryzyka bardzo późnej zakrzepicy w stencie, przywrócenie fizjologicznej funkcji leczonego segmentu (wazomotoryka, laminarny, pulsacyjny przepływ), możliwość reinterwencji w zakresie leczonego segmentu, pozytywny remodeling ściany tętnicy z późnym przyrostem światła naczynia, możliwość dokładnej oceny leczonego segmentu za pomocą technik nieinwazyjnych, brak trwałego ograniczenia dostępu do bocznic. Spośród

wszystkich dostępnych i testowanych obecnie technologii bioresorbowalnych najbardziej zaawansowanym produktem jest stent Absorb firmy Abbott Vascular (Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone), zwany bioresorbowalnym rusztowaniem naczyniowym (BVS, Bioresorbable Vascular Scaffold). Stent jest wykonany z polimeru kwasu mlekowego (PLLA) pokrytego warstwą poli-D-laktydu (PDLLA, poly-DL-lactic acid) uwalniającą lek antyproliferacyjny ewerolimus. Pomimo wstępnego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania BVS u pacjentów z pojedynczymi, prostymi zmianami de novo w badaniu randomizowanym ABSORB, późniejsze dane m.in. z badania ABSORB II i III wykazały zwiększenie ryzyka wczesnej i późnej zakrzepicy w stencie. Powyższe niepokojące doniesienia naukowe sprawiły, że we wrześniu 2017 roku stent ABSORB wycofano z użycia. Obserwacja pacjentów natomiast trwa, dostarczając wielu danych z badań obserwacyjnych i metaanaliz.

Cele

Głównym celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa implantacji rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM w zmianach na podziale tętnic wieńcowych w obserwacji krótko- i długoterminowej. Dodatkowym celem było określenie wpływu zastosowania techniki PSP oraz OCT podczas zabiegu implantacji BVS na wyniki odległe leczenia. Analizie porównawczej poddano również wpływ dwóch strategii leczenia przeciwpłytkowego na rokowanie pacjentów. Ponadto, porównano wyniki odległe zastosowania BVS oraz stentów DES II generacji.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 100 kolejnych pacjentów z objawową postacią dławicy piersiowej oraz obecnością zwężeń w miejscu rozgałęzienia natywnych naczyń wieńcowych leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową z implantacją rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone) w Pracowni Hemodynamiki I Kliniki Kardiologii UMP w latach 2012 – 2016.

Pacjentów włączonych do badania oceniano prospektywnie. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była niewydolność leczonego naczynia oraz zakrzepica w stencie. Drugorzędowymi punktami końcowymi była częstość dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań krwotocznych. Ponadto, oceniono sukces kliniczny oraz sukces angiograficzny określany jako rezydualne zwężenie $<10\%$ w MB oraz $<30\%$ w SB z towarzyszącym przepływem 3 według TIMI, bez większych komplikacji okołozabiegowych. Za sukces kliniczny uznano brak zdarzeń podczas hospitalizacji takich jak zgon, zawał serca, zakrzepica w stencie oraz powtórna rewaskularyzacja leczonej zmiany. Dodatkowo, grupę badaną porównano retrospektywnie z historyczną grupą 107 pacjentów, hospitalizowanych w latach 2006 – 2009, u których implantowano DES II generacji (Xience™, Promus™, Endaevor™) w leczeniu istotnych zmian na podziale tętnic wieńcowych. Chorych wyselekcjonowano z prospektywnej analizy przeprowadzonej w ramach rozprawy doktorskiej. Oceniano następujące punkty końcowe: zgon oraz złożony punkt końcowy (zgon, MI, TLR).

Wyniki

Większość analizowanej grupy stanowili mężczyźni (76%). Średnia wieku wynosiła $62 \pm 9,7$ lata. Najczęstszym wskazaniem do hospitalizacji była stabilna choroba wieńcowa (82%). Wśród ostrych zespołów wieńcowych przeważała dławica piersiowa niestabilna (11%). Dominowały zwężenia na podziale LAD i gałęzi Dg (73%). W 21% istotnie zwężony był pień lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalne odcinki LAD i Cx. Łącznie prawdziwe bifurkacje stanowiły również 21% wszystkich zmian. Dominującą metodą leczenia była technika jednostentowa (92%). Najczęściej implantowano pojedyncze rusztowanie do naczynia głównego (technika PS) bez poszerzenia oczka do SB (54%). U 12 pacjentów, gdy istotne zwężenie obejmowało wyłącznie proksymalny odcinek SB (Medina 0,0,1), BVS implantowano ostialnie do bocznic. W 14 przypadkach rusztowanie wszczepiono do dystalnej części MB za miejscem podziału (Medina 0,1,0). Oczko rusztowania w miejscu odejścia bocznic

poszerzono w 20% zabiegów, w tym we wszystkich przypadkach techniki dwustentowej. Sukces angiograficzny osiągnięto u 66% chorych, natomiast sukces kliniczny u 99%.

Roczny follow-up uzyskano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Średni czas obserwacji w całej grupie wyniósł 1434 (IQR 1126 – 1969) dni. W okresie tym odnotowaliśmy 11 zgonów (w tym 4 o etiologii sercowo-naczyniowej), z czego 5 wystąpiło w pierwszym roku po zabiegu. W obserwacji 30-dniowej częstość TVF wyniosła 5%, w obserwacji rocznej 8%, natomiast w obserwacji odległej 15%. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 2 pacjentów, w obu przypadkach w ciągu pierwszych 30 dni od zabiegu. W jednym przypadku zakrzepicę potwierdzono w angiografii. W okresie 30-dniowym MACE wystąpiło u 7 chorych (7%), w obserwacji rocznej u 13 (13%), w obserwacji odległej 26 (26%). Podczas całego okresu obserwacji nie zanotowano poważnych krwawień. Kontrolną koronarografię wykonano u 68 pacjentów. Częstość restenozy w BVS w tej grupie wyniosła 11,8%.

Historyczną grupę kontrolną porównano z grupą badaną. Obie grupy nie różniły się pod względem wieku i płci oraz głównych czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Istotnie częściej w grupie leczonej BVS wskazaniem do hospitalizacji był ostry zespół wieńcowy. W teście log-rank nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości zgonów w grupie BVS vs DES II (10% vs 5,6%, $p = 0,062$). Jednakże, ze względu na graniczną wartość p , wykonano dodatkową analizę, która wykazała, iż implantacja stentu BVS wiąże się z istotnie większą śmiertelnością w obserwacji 5-letniej w porównaniu do leczenia z zastosowaniem DES II (test Wilcoxona-Breslowa-Gehana [$p = 0,02$], test Tarona-Ware'a [$p = 0,03$]). Ponadto, analiza warstwami wykazała istotnie większą śmiertelność w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HR = 3,4; 95% CI: 1,4 – 10,4, $p = 0,04$), cukrzycą (HR = 8,7; 95% CI: 2,2 – 31,7, $p = 0,03$), po zawale serca (HR = 4,4; 95% CI: 1,5 – 13,1, $p = 0,02$), z chorobą wielonaczyniową (HR = 5,8; 95% CI:

1,6 – 20,6, $p = 0,01$) oraz z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (HR = 3,2; 95% CI: 1,2 – 8,3, $p = 0,006$).

W regresji wieloczynnikowej proporcjonalnego hazardu Cox'a niezależnymi czynnikami wystąpienia zgonu były jedynie ostry zespół wieńcowy przy przyjęciu (HR = 4,2; 95% CI: 0,3 – 2,5, $p = 0,01$) oraz stan po zawale serca (HR = 4,0; 95% CI: 0,1 – 2,7, $p = 0,03$). Wykazano również istotnie częstsze występowanie MACE w grupie pacjentów leczonych BVS Absorb w porównaniu z DES II (26,0% vs 14,0%, $p = 0,04$).

W analizie warstwami, MACE istotnie częściej występowało w grupie BVS wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HR = 3,1; 95% CI: 1,6 – 6,1, $p = 0,01$), po zawale serca (HR = 5,8; 95% CI: 2,7 – 12,8, $p < 0,001$), po angioplastyce wieńcowej (HR = 4,2; 95% CI: 1,9 – 9,3, $p = 0,01$), z przewlekłą chorobą nerek (HR = 2,3; 95% CI: 1,2 – 4,2, $p = 0,04$), chorobą wielonaczyniową (HR = 3,6; 95% CI: 1,5 – 8,6, $p = 0,01$), chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej (HR = 2,8; 95% CI: 1,5 – 5,4, $p < 0,001$) oraz zwapnieniami w tętnicach wieńcowych (HR = 2,5; 95% CI: 1,3 – 4,6, $p = 0,02$). W analizie regresji wieloczynnikowej proporcjonalnego hazardu Cox'a niezależnym czynnikiem wystąpienia MACE był OZW przy przyjęciu (HR = 3,1; 95% CI: 1,2 – 7,6, $p = 0,01$).

OCT zastosowano u 32 pacjentów w trakcie procedury implantacji BVS. W teście log-rank nie wykazano by zastosowanie OCT w trakcie zabiegu miało przewagę nad oceną angiograficzną w redukcji śmiertelności ($p = 0,10$) oraz złożonych punktów końcowych, tj. TVF ($p = 0,20$) i MACE ($p = 0,50$). Podobne wyniki uzyskano w analizie wieloczynnikowej.

Ponadto, zastosowanie techniki PSP w trakcie zabiegu PCI z implantacją BVS na podziale tętnic wieńcowych również nie wpływało istotnie na przeżycie pacjentów ($p = 0,07$) lub redukcję TVF ($p = 0,5$) i MACE ($p = 0,6$). Strategię deeskalacyjną w leczeniu podwójną terapią przeciwpłytkową zastosowano u 34 pacjentów. W analizie log-rank zastosowanie tikagreloru związane było ze zmniejszoną śmiertelnością w obserwacji odległej (0% vs 16,7%, $p = 0,03$).

Jednakże, w analizie wieloczynnikowej, zastosowanie tikagreloru nie wpływało istotnie na ryzyko wystąpienia zgonu. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania złożonego punktu końcowego pomiędzy obiema grupami.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

1. Implantacja rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM w zmianach na podziale tętnic wieńcowych wykonana przez doświadczonych operatorów jest skuteczna i obarczona niskim ryzykiem powikłań okołozabiegowych.
2. Leczenie istotnych zwężeń na podziale tętnic wieńcowych z zastosowaniem rusztowania bioresorbowalnego ABSORBTM jest związane z większym ryzykiem zgonu oraz dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do leczenia z implantacją stentu metalowego uwalniającego lek antyproliferacyjny II generacji, szczególnie u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi oraz z chorobą wielonaczyniową lub zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej.
3. Nie wykazano by zastosowanie obrazowania wewnątrznaczyniowego podczas zabiegu implantacji BVS ABSORBTM na podziale tętnic wieńcowych wpływało istotnie na wczesne i odległe wyniki leczenia.
4. Nie wykazano istotnego wpływu zastosowania techniki PSP podczas zabiegu implantacji BVS ABSORBTM na podziale tętnic wieńcowych na wczesne i odległe wyniki leczenia.
5. Przeciwpłytkowa terapia deeskalacyjna z zastosowaniem tikagreloru była związana z istotnie mniejszą śmiertelnością chorych z istotnymi zwężeniami na podziale tętnic wieńcowych leczonych angioplastyką naczyń wieńcowych z implantacją BVS ABSORBTM w porównaniu do chorych z konwencjonalną podwójną terapią przeciwpłytkową (aspiryna plus kłopidogrel).

9. Abstract

Introduction

The advancements in cardiology in the past 40 years have brought about a significant decrease in mortality due to cardiovascular diseases. One of the greatest achievements has been the development of interventional cardiology. Currently the standard procedure in the treatment of coronary diseases is coronary angioplasty with implantation of a metal stent eluting antiproliferative drug (DES). The introduction of DES, in particular the new generation ones, significantly lowered the percentage of stent thrombosis, restenosis and repeated revascularizations also in the treatment of complex disorders and difficult clinical cases (diabetes, renal insufficiency, multi-vessel coronary disease etc.). However, despite a significant improvement of treatment outcomes there are still important limitations related to metal stents mainly associated with the permanent presence of a foreign material in a vessel. The major ones include: increased risk of very late thrombosis, which in certain cases requires extended duration of dual antiplatelet therapy, the risk of acquired stent malapposition, stent restenosis as well as impaired vasomotor function of an artery. In order to overcome the above limitations the technology based on bioresorbable stents eluting antiproliferative drug has been developed. These stents dissolve completely several months after implantation. The potential related benefits include: increased rate of healing of the operated segment and therefore limited duration of the dual antiplatelet therapy, no risk of very late stent thrombosis, restoration of physiological functions of the treated segment (vasomotor function, laminar, pulsatile flow), chances for future reintervention regarding the treated segment, positive remodelling of the arterial wall with a late lumen gain, possibility to evaluate precisely the treated segment using non-invasive techniques, no permanent limitation of the access to the side branches. Among the available and currently tested bioresorbable technologies the most advanced product

is Absorb stent, Abbott Vascular (Santa Clara, CA, USA), also referred to as Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS). The stent is made of poly-L-lactic acid (PLLA) and it is covered with poly-D,L-lactic acid (PDLLA) eluting antiproliferative drug, everolimus. Despite the initial findings supporting the safety of BVS in patients with single, simple de-novo lesions in the ABSORB randomised trial the subsequent studies, ABSORB II and III, revealed the increased risk of early and late stent thrombosis. The above disturbing scientific conclusions led to the withdrawal of ABSORB stent from use in 2007. Patients' observations are ongoing and provide a lot of data from follow-up studies and meta-analyses.

Aim

The main aim of the paper was to evaluate the efficacy and safety of bioresorbable ABSORBTM scaffold implantation in bifurcation lesions of coronary arteries in a short- and long-term observation. An additional aim was to determine the effects of PSP technique and OCT applied during BVS implantation procedure on the long-term outcomes of the treatment. A comparative analysis also evaluated the influence of the both strategies of antiplatelet treatment on the patients' prognosis. Moreover, the long-term outcomes of BVS and DES-II implementations were compared.

Material and methods

The study group was composed of 100 consecutive patients with a symptomatic angina pectoris and stenosis in bifurcation of native coronary vessels treated by percutaneous coronary angiography with implantation of ABSORBTM Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) at Haemodynamics Laboratory, 1st Department of Cardiology at UMP in 2012-2016. The patients included in the study were evaluated prospectively. The primary endpoints were failure of the treated vessel, stent thrombosis and angiographic success defined as <10% residual stenosis in MB and <30% in SB with TIMI 3 flow with no major periprocedural complications. Clinical success was defined as the lack

of events such as death, MI, ST or TLR during hospitalization. The secondary endpoints were the frequency of adverse cardiovascular events and haemorrhagic complications. Additionally, the study group was retrospectively compared with the historic group of 107 patients hospitalized in 2006-2009 who underwent DES-II implantation (Xience™, Promus™, Endaevor™) in the treatment of major lesions at coronary artery bifurcation. The patients were selected from a prospective analysis performed as part of a PhD dissertation. The following endpoints were evaluated: death and a composite endpoint (death, MI, TLR).

Results

The majority of the analysed group was men (76%). The mean age was 62 ± 9.7 years. The most common indication for hospitalization was a stable angina (82%). Non-stable angina pectoris (11%) accounted for the majority of acute coronary syndromes. The major stenoses occurred in LAD and Dg bifurcation (73%). In 21% significant stenosis was present in the left main coronary artery or proximal segments of LAD and Cx. In total real bifurcations also accounted for 21% of all lesions. The dominant method of treatment was a single-stent technique (92%). Most often a single scaffold was implanted into the main vessel (PS technique) without fenestration of the scaffold towards SB (54%). In 12 patients where a significant stenosis involving solely a proximal segment of SB (Medina 0,0,1) BVS was implanted ostially to the side branch. In 14 cases the scaffold was implanted to the distal part of MB behind the site of bifurcation (Medina 0,1,0). Fenestration at the bifurcation of the side branch was enlarged in 20% procedures including all cases of two-stent technique. Angiography was successful in 66% of the patients and a clinical success was noted in 99% of the patients.

One-year follow-up was obtained in all the patients included in the study. The mean observation time in the group was 1434 (IQR 1126 – 1969) days. During this time we noted 11 deaths (including 4 of cardiovascular aetiology), 5 of which occurring in the first year following

the procedure. Thirty-day observation revealed 5% TVF frequency, which in a one-year observation amounted to 8% and in a long-term observation to 15%. Stent thrombosis occurred in 2 patients, and in both cases in the first 30 days following the procedure. In one case thrombosis was confirmed in angiography. In a thirty-day period MACE occurred in 7 patients (7%), in a one-year observation in 13 patients (13%) and in a long-term observation in 26 patients (26%). Throughout the observation period no significant haemorrhagic episodes were found. Control coronography was performed in 68 patients. The frequency of restenosis in BVS in this group amounted to 11.8%.

Historic control group was compared with the study group. Both groups did not differ with regard to age and gender as well as major risk factors of cardiovascular diseases. Significantly more often in BVS group the indication for hospitalization was acute coronary syndrome. The log-rank test did not show statistically significant difference in the frequency of mortality in BVS group vs DES-II (10% vs 5.6% ($p=0.062$)). However, due to the fact that p value was close to cut-off point additional analysis was performed which showed that BVS implantation is associated with a significantly higher mortality in a 5-year observation in comparison with DES-II treatment (the Wilcoxon-Breslow-Gehan test [$p = 0.02$], the Tarone-Ware test [$p = 0.03$]). Moreover, the stratified analysis showed significantly higher mortality in BVS group in comparison with DES-II group in patients with hypertension (HR = 3.4; 95% CI: 1.4 – 10.4, $p = 0.04$), diabetes (HR = 8.7; 95% CI: 2.2 – 31.7, $p = 0.03$), following cardiac infarction (HR = 4.4; 95% CI: 1.5 – 13.1, $p = 0.02$), with multi-vessel coronary disease (HR = 5.8; 95% CI: 1.6 – 20.6, $p = 0.01$), with the left main coronary artery disease (HR = 3.2; 95% CI: 1.2 – 8.3, $p = 0.006$).

In the multivariate regression analysis using Cox's proportional hazard the independent factors of death occurrence were only acute coronary syndrome when assuming (HR = 4.2; 95% CI: 0.3 – 2.5, $p = 0.01$) and status post cardiac infarction (HR = 4.0; 95% CI: 0.1 – 2.7, $p = 0.03$).

Also, MACE was observed significantly more often in the group of patients treated with ABSORB BVS in comparison with DES-II (26.0% vs 14.0% ($p = 0.04$)).

In the stratified analysis MACE occurred significantly more often in BVS group in patients with hypertension (HR = 3.1; 95% CI: 1.6 – 6.1, $p = 0.01$), following cardiac infarction (HR = 5.8; 95% CI: 2.7 – 12.8, $p < 0.001$), following coronary angioplasty (HR = 4.2; 95% CI: 1.9 – 9.3, $p = 0.01$), with chronic kidney disease (HR = 2.3; 95% CI: 1.2 – 4.2, $p = 0.04$), with multi-vessel coronary disease (HR = 3.6; 95% CI: 1.5 – 8.6, $p = 0.01$), with the left main coronary artery disease (HR = 2.8; 95% CI: 1.5 – 5.4, $p < 0.001$), and with calcifications in coronary arteries (HR = 2.5; 95% CI: 1.3 – 4.6, $p = 0.02$). In the multivariate regression analysis using Cox's proportional hazard the independent factor of MACE occurrence was ACS when assuming (HR = 3.1; 95% CI: 1.2 – 7.6, $p = 0.01$).

OCT was applied in 32 patients during BVS implantation procedure. The log-rank test did not prove OCT during the procedure to have the advantage over angiography with regard to lower mortality ($p = 0.10$) and composite endpoints, i.e. TVF ($p = 0.20$) and MACE ($p = 0.50$). Similar results were obtained in the multifactorial analysis.

Additionally, application of PSP technique during PCI procedure with BVS implantation at coronary artery bifurcation also did not significantly affect patients' survival rate ($p = 0.07$) or TVF reduction ($p = 0.5$) and MACE ($p = 0.6$). De-escalation strategy in dual antiplatelet therapy was applied in 34 patients. In the log-rank analysis application of ticagrelor was associated with lower mortality in a long-term observation (0% vs 16.7%, $p = 0.03$). However, the multifactorial analysis showed that ticagrelor had no significant effects on the risk of death. No significant differences were found in the frequency of occurrence of the composite endpoint between the both groups.

Conclusions

On the basis of the performed analysis the following conclusions have been drawn:

1. Implantation of ABSORBTM bioresorbable scaffold in lesions at coronary artery bifurcations performed by experienced operators is highly successful and carries a low risk of periprocedural complications.
2. The treatment of significant stenoses of coronary artery bifurcations using BVS, ABSORBTM is associated with a higher risk of death and major adverse cardio-vascular events in comparison with DES II implantation procedure, particularly in patients with comorbid diseases and multi-vessel diseases or the ones involving the left main coronary artery.
3. The use of intravascular imaging during BVS ABSORBTM implantation in coronary artery bifurcation would not significantly affect early and long-term treatment results.
4. No significant effect of the PSP technique during BVS ABSORBTM implantation on coronary artery division on early and long-term treatment results was demonstrated.
5. De-escalation therapy using ticagrelor is associated with a significantly lower morbidity of the patients with major stenoses at coronary artery bifurcation treated by coronary vessel angioplasty with BVS ABSORBTM implantation.

10. Wykaz rycin i tabel

10.1. Wykaz rycin

Rycina 1. Klasyfikacja zmian na podziałach (bifurkacjach) tętnic wieńcowych według Medina.

Rycina 2. Modele szacowania średnicy naczyń na podziale tętnic wieńcowych.

Rycina 3. Bench test rusztowania bioresorbowalnego AbsorbTM.

Rycina 4. Bench test rusztowania bioresorbowalnego AbsorbTM na podziale tętnic wieńcowych.

Rycina 5. Schemat analizy wymiaru naczyń i wielkości zwężenia.

Rycina 7. Wykresy przeżycia Kaplana – Meiera w obserwacji rocznej i odległej dla punktów końcowych: A – zgonu; B – zgonu sercowo-naczyniowego; C – TVF; D – MACE;

Rycina 8. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące przeżycie w obserwacji odległej w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II.

Rycina 9. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące częstość MACE w obserwacji odległej w grupie BVS w porównaniu do grupy DES II.

Rycina 10. Krzywe Kaplana – Meiera porównujące śmiertelność odległą w grupie stosujących terapię deeskalacyjną z tikagrelorem w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie kłopidogrel.

10.2. Wykaz tabel

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne.

Tabela 2. Dane angiograficzne.

Tabela 3. Ilościowa ocena angiograficzna (QCA) przed i po zabiegu.

Tabela 4. Parametry techniczne zabiegu.

Tabela 5. Wczesne i odległe wyniki leczenia.

Tabela 6. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych grupy BVS z grupą DES II.

Tabela 7. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej proporcjonalnego hazardu Cox’a dla zgonu w obserwacji odległej.

Tabela 8. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej proporcjonalnego hazardu Cox’a dla

MACE w obserwacji odległej.

Tabela 9. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych implantacją BVS pod kontrolą OCT oraz angiografii.

Tabela 10. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych z zastosowaniem techniki PSP.

Tabela 11. Porównanie danych klinicznych i angiograficznych pacjentów leczonych tikagrelorem vs kłopidogrelem w pierwszych trzech miesiącach DAPT.

11. Piśmiennictwo

1. GUS. Statystyka zgonów i umieralności z powodu chorób układu krążenia [Internet]. stat.gov.pl. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/statystyka-zgonow-i-umieralnosci-z-powodu-chorob-ukladu-krzenia,22,1.html>
2. Zellweger MJ, Pfisterer ME. Therapeutic strategies in patients with chronic stable coronary artery disease. *Cardiovasc Ther.* 2011;29:e23-30.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13–20.
4. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95:2037–43.
5. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61–8.
6. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1498–506.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316:701–6.
8. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138:777–86.

9. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, et al. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1248–59.
10. McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, et al. The evolution of coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16:219-28.
11. Serruys PW, Regar E, Carter AJ. Rapamycin eluting stent: the onset of a new era in interventional cardiology. *Heart.* 2002;87:305–7.
12. Morice M-C, Serruys PW, Barragan P, et al. Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents: Five-Year Results of the RAVEL Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50:1299–304.
13. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation.* 2004;109:634–40.
14. Silber S, Colombo A, Banning AP, et al. Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation.* 2009;120:1498–504.
15. Jeewandara TM, Wise SG, Ng MKC. Biocompatibility of Coronary Stents. *Materials (Basel).* 2014;7:769–86.
16. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.*

2007;115:2435–41.

17. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1897–907.
18. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:333–42.
19. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:19–25.
20. Smits PC, Kedhi E, Royaards K-J, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice. COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTÉ stent in all-comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:11–8.
21. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention*. 2014;10:545–60.
22. FSN_Abbott_18.05.2017.pdf [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSN_Abbott_18.05.2017.pdf
23. Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold System [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/percutaneous-coronary-intervention/bioresorbable-vascular-scaffold-dissolving-stent.html>

24. Tamburino C, Latib A, van Geuns R-J, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention*. 2015;11:45–52.
25. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2330–44.
26. Sotomi Y, Onuma Y, Dijkstra J, et al. Fate of post-procedural malapposition of everolimus-eluting polymeric bioresorbable scaffold and everolimus-eluting cobalt chromium metallic stent in human coronary arteries: sequential assessment with optical coherence tomography in ABSORB Japan trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:59–66.
27. Allahwala UK, Cockburn JA, Shaw E, et al. Clinical utility of optical coherence tomography (OCT) in the optimisation of Absorb bioresorbable vascular scaffold deployment during percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2015;10:1154–9.
28. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy After Implantation of Bioresorbable Vascular Scaffolds: A Review of the Published Data, Practical Recommendations, and Future Directions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10:425–37.
29. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371:899–907.
30. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*.

2010;122:2301–12.

31. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43–54.
32. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905–15.
33. Abizaid A, Ribamar Costa J, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015;10:1396–401.
34. Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: time for a consensus! *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:175–83.
35. Lassen JF, Holm NR, Banning A, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2016;12:38–46.
36. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:218–26.
37. Publishing ED&. Percutaneous interventional cardiovascular medicine: The PCR-EAPCI Textbook [Internet]. [cited 2019 Nov 10]. Available from: <https://www.pcronline.com/eurointervention/textbook/pcr-textbook/table-of-contents/>

38. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:183.
39. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035–42.
40. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2618–28.
41. Diletti R, Garcia-Garcia HM, Gomez-Lara J, et al. Assessment of coronary atherosclerosis progression and regression at bifurcations using combined IVUS and OCT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:774–80.
42. Nef HM, Dörr O, Möllmann H, et al. [Bifurcation lesions : How should they be assessed and treated?]. *Herz.* 2016;41:572–8.
43. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, et al. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: a practical rule for percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2012;7:1310–6.
44. Lefèvre T, Girasis C, Lassen JF. Differences between the left main and other bifurcations. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V106-110.
45. Huo Y, Finet G, Lefevre T, et al. Which diameter and angle rule provides optimal flow patterns in a coronary bifurcation? *J Biomech.* 2012;45:1273–9.
46. Kassab GS, Bhatt DL, Lefèvre T, et al. Relation of angiographic side branch calibre to myocardial mass: a proof of concept myocardial infarct index. *EuroIntervention.* 2013;8:1461–3.

47. Derimay F, Souteyrand G, Motreff P, et al. Sequential Proximal Optimizing Technique in Provisional Bifurcation Stenting With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold: Fractal Coronary Bifurcation Bench for Comparative Test Between Absorb and XIENCE Xpedition. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1397-406.
48. Luo Q, Liu X, Li Z, et al. Degradation model of bioabsorbable cardiovascular stents. *PLoS One.* 2014;9:e110278.
49. Džavík V, Colombo A. The absorb bioresorbable vascular scaffold in coronary bifurcations: insights from bench testing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:81–8.
50. Trzecia uniwersalna definicja zawału serca [Internet]. [cited 2019 Dec 4]. Available from: https://www.ptkardio.pl/Trzecia_uniwersalna_definicja_zawalu_serca-1888
51. Drewnicki A. Ocena wczesna i odległa wyników implantacji nowej generacji stentów uwalniających leki antyproliferacyjne. Rozprawa doktorska. I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań, 2018.
52. Krucoff MW, Mehran R, van Es G-A, et al. The academic research consortium governance charter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:595–6.
53. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–47.
54. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularisation. *Eur Heart J.* 2004;25:895–7.
55. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents

- in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663–74.
56. Park S-J, Kang S-J, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2051–7.
 57. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1924–31.
 58. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123:779–97.
 59. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36:3332–42.
 60. Muramatsu T, Onuma Y, García-García HM, et al. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:247–57.
 61. Suttorp MJ, Stella PR, Dens J, et al. Ultra-thin strut cobalt chromium bare metal stent usage in a complex real-world setting. (SOLSTICE registry). *Neth Heart J*. 2015;23:124–9.
 62. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*.

2014;9:1271–84.

63. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;123:1400–9.
64. Bennett J, Vanhaverbeke M, Vanden Driessche N, et al. Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Complex Coronary Bifurcation Interventions: Insights From an In Vivo Multimodality Imaging Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9.
65. Stankovic G, Lefèvre T, Chieffo A, et al. Consensus from the 7th European Bifurcation Club meeting. *EuroIntervention*. 2013;9:36–45.
66. Kraak RP, Grundeken MJ, de Winter RJ, et al. ABSORB BVS Implantation in Bifurcation Lesions - Current Evidence and Practical Recommendations. *Interv Cardiol*. 2014;9:84–8.
67. Rampat R, Mayo T, Hildick-Smith D, et al. A randomized trial comparing two stent sizing strategies in coronary bifurcation treatment with bioresorbable vascular scaffolds - The Absorb Bifurcation Coronary (ABC) trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:43–9.
68. Tamburino C, Latib A, van Geuns R-J, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention*. 2015;11:45–52.
69. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention*. 2017;12:2110–7.

70. Gogas BD, King SB, Samady H. Bioresorbable polymeric scaffolds for coronary revascularization: Lessons learnt from ABSORB III, ABSORB China, and ABSORB Japan. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2015:62.
71. Reczuch K, Milewski K, Wąsek W, et al. [Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. Expert consensus statement of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society (ACVI PCS)]. *Kardiol Pol.* 2017;75:817–35.
72. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:620–32.
73. Okamura T, Onuma Y, Yamada J, et al. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. *EuroIntervention.* 2014;10:907–15.
74. Benezet J, Agarrado A, Oneto J. Treatment of a Coronary Bifurcation Lesion Using One Dedicated Sirolimus Eluting Bifurcation Stent in Combination with a Bioresorbable Vascular Scaffold: A Novel Option for Coronary Bifurcation Approach. *Case Rep Cardiol.* 2016;2016:8402942.
75. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, et al. Absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in coronary bifurcations: a bench study of deployment, side branch dilatation and post-dilatation strategies. *EuroIntervention.* 2015;10:1169–77.
76. Grundeken MJ, Kraak RP, de Bruin DM, et al. Three-dimensional optical coherence tomography evaluation of a left main bifurcation lesion treated with ABSORB® bioresorbable vascular scaffold including fenestration and dilatation of the side branch. *Int J Cardiol.* 2013;168:e107-108.

77. Hermiller JB, Applegate RJ, Baird C, et al. Clinical outcomes in real-world patients with bifurcation lesions receiving Xience V everolimus-eluting stents: Four-year results from the Xience V USA study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:62–70.
78. Orvin K, Carrie D, Richardt G, et al. Comparison of sirolimus eluting stent with bioresorbable polymer to everolimus eluting stent with permanent polymer in bifurcation lesions: Results from CENTURY II trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:1092–100.
79. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention.* luty 2015;10:1144–53.
80. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:1277–89.
81. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:12–24.
82. Naganuma T, Colombo A, Lesiak M, et al. Bioresorbable vascular scaffold use for coronary bifurcation lesions: A substudy from GHOST EU registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89:47–56.
83. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2016;388:2479–91.

84. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2852–62.
85. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
86. Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2701–9.