

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ.КИРИЛ и МЕТОДИЈ"
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ**



ТЕД ТРАЈЧЕСКИ

**КОМПАРАЦИЈА НА БЕЗБЕДНОСТА И ЕФИКАСНОСТА НА
БЕСПОЛИМЕРНИ И ПОЛИМЕРНИ СТЕНТОВИ ОБЛОЖЕНИ СО ЛЕК
ПРИМЕНЕТИ ПРИ ПЕРКУТАНИ КОРОНАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ**

- докторска дисертација -

**МЕНТОР
Проф.Д-р Драган Даниловски
Скопје, 2018**

COMPARATIVE STUDY ON SAFETY AND EFFICACY OF POLYMER BEARING STENTS VERSUS POLYMER FREE STENTS IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

ABSTRACT

Background: Percutaneous coronary interventions (PCI) result in implantation of different kinds of stents. Newest-generation stents aim to optimize polymer compatibility, drug elution, toxicity profiles, and stent design to optimize re-endothelialisation with the aim of improving clinical outcomes. The polymer itself has garnered considerable attention because polymer-induced inflammation can lead to positive remodelling and impaired arterial healing and re-endothelialisation. Therefore, new stents without polymer carrier, or biodegradable polymers have been invented. The aim of this study was to compare the late effects and the safety of polymer-free and polymer-based stents in a non-inferiority analysis.

Methods: The study was a mono-centric longitudinal and prospective study. We included 194 patients with significant coronary stenosis, and need of stent intervention. Patients were assigned to one of the two groups according to randomization to Polymer Free Stent (PFS) or Polymer Bearing Stent (PBS). Groups were matched for sex, age and cardiovascular risk factors. In one patient, no matter the number of lesions and vessels, stents of one group was assigned. Patients were followed for 9 month and primary endpoint composite score - Major Adverse Cardiac Events (MACE), and stent thrombosis were notified.

Results: There was no difference in the incidence of the composite score MACE in 9 months in the two groups of stents (9.3% vs. 6.2%, $p>0.05$). Definitive late stent thrombosis was not statistically different in the both group of stents. As for the whole group, bleeding risk was low, Angina Pectoris and heart failure did not advance through 9 months of follow up.

Conclusion: There were no significant differences in clinical outcome between polymer-free and polymer-based stents in the nine months follow-up period. Differences in stent designs allow individualized approach in the treatment. There is no universal stent, but assessment is needed for every treated patient and lesion.

Keywords: coronary stenosis, percutaneous coronary interventions, polymers, stents,

КОМПАРАЦИЈА НА БЕЗБЕДНОСТА И ЕФИКАСНОСТА НА БЕСПОЛИМЕРНИ И ПОЛИМЕРНИ СТЕНТОВИ ОБЛОЖЕНИ СО ЛЕК ПРИМЕНЕТИ ПРИ ПЕРКУТАНИ КОРОНАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

АПСТРАКТ

Вовед: Развојот на перкутаните коронарни интервенции резултира со воведување на обложени Стентови со имуносупресивни лекови со цел да се намали рестенозата во Стентот. Ова доведе до зголемување на ризикот од Стент тромбоза предизвикана од модифицираниот процес на заздравување на крвниот ендотел. Поради проинфламаторниот ефект и доцните тромбогени ефекти на полимерниот носач на лекот со кој се премачкани стентовите, се воведуваат нови технологии за добивање безполимерни и/или биоразградливи стентови. Цел на ова истражување е компарација на доцните ефекти и безбедноста на безполимерни и полимерни стентови.

Материјал и методи: Студијата беше лонгитудинална, проспективна, моноцентрична. Беа вклучени пациенти со сигнификантни коронарни стенози и потреба од перкутана интервенција со стент. Пациентите беа поделени во две групи според рандомизација кон безполимерен или полимерен стент. Двете групи не се разликуваа според пол, возраст и кардиоваскуларни ризик фактори. Кај еден пациент, без разлика на бројот на употребени стентови на различни или ист крвен сад, тие беа од истиот тип на безполимерни или со полимер. Пациентите беа следени во период од 9 месеци со одредување на примарен исход композитен скор на мајорни срцеви настани (МАСЕ) и секундарен исход стент тромбоза.

Резултати: МАСЕ композитниот скор во 9 месеци се движеше од 9.3% во групата стентирани лезии со стентови без полимер, додека во групата со стентови со полимер од 6.2%. Разликата за МАСЕ не беше значајна ($p > 0,05$). Дефинитивната доцна стент тромбоза не беше значајно почеста во групата стентови со полимер. Во однос на целата следена популација, крварењата беа со низок ризик. За 9 месеци следење не најдовме напредување на ангина пекторис ниту срцевата слабост.

Заклучок: Не постои значајна разлика во клиничките исходи меѓу стентовите без и со полимер по 9 месеци на следење. Разликите во дизајните на стентовите овозможуваат индивидуализиран пристап во лекувањето. Универзален стент не постои, туку потребна е процена од потребата за секој пациент односно лезија.

Клучни зборови: коронарни стенози, перкутани коронарни интервенции, полимери, стентови

ИНДЕКС НА КРАТЕНКИ

Перкутаната коронарна ангиопластика	PTCA
Обичните метални стентови (Bare Metal Stents)	BMS
Стентови обложени со лек (Drug Eluting Stents)	DES
Перкутаната коронарна интервенција	ПКИ
Сиролимус елутирачки стентови - Sirolimus Eluting Stents	SES
Паклитаксел елутирачки стентови - Paclitaxel Eluting Stents	PES
Мајорни срцеви несакани случувања (Major Adverse Cardiac Events)	MACE
Реваскуларизација на целен крвен сад (Target vessel revascularization)	TVR
Реваскуларизација на целна лезија (Target lesion revascularization)	TLR
Стент обложен со зотаролимус (Zotarolimus Eluting Stents),	ZES
Срцева смрт (Cardiac Death)	CD
Миокарден инфаркт (Myocardial Infarction)	MI
Безполимерни стентови (Polymer Free Stents)	PFS
Полимерни стентови (Polymer Bearing Stents)	PBS
Акутен коронарен синдром (Acute Coronary Syndrome)	ACS
New York Heart Association Heart Failure Classification	NYHA
Индекс на телесна маса	ИТМ
ST segment elevating myocardial infarction - ST сегмент елевирачки миокарден инфаркт.	STEMI
Ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори – Angiotensin converting enzyme inhibitor	ACE
(Diabetes mellitus) - Дијабетес мелитус	ДМ
Хипертензија	ХТА
Dual Anti Platelet Therapy – двојна антиагрегациона терапија	DAPT
Academic Research Consortium	ARC
Коронарно премостување (Coronary Artery Bypass Graft)	CABG
Лева предна десцендентна артерија - Left Anterior Ascending Artery	LAD
Интервал на доверба (Confidential Interval)	CI
Стапка на ризик - Hazard Ratio	HR

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	
1.1 Еволуција на стент дизајнот.....	1
1.2 Механизми на ин-стент рестеноза	1
1.3 Стент тромбоза.....	3
1.4 Стентови обложени со лекови.....	4
1.5 Нови пристапи во развојот на стентовите.....	8
1.6 Полимери.....	9
1.7 Должината и дијаметар на стентот во однос на исходот.....	13
1.8 Крварење - дефинирање.....	15
2. МОТИВ	16
3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА.....	16
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	17
4.1 Дизајн.....	17
4.2 Испитувана популација.....	17
4.3 Вклучувачки критериуми.....	17
4.4 Исклучувачки критериуми.....	17
4.5 Следење:.....	18
4.6 Дефинирање на исходи.....	23
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	26
6. РЕЗУЛТАТИ.....	27
6.1 Општи податоци на популацијата	27
6.2 Примарни исходи по 30 дена следење	29
6.3 Доцни исходи – 9 месечно следење.....	31
6.4 Следење на безбедност.....	35
6.5 Предиктивна анализа на клиничките исходи.....	39
7. ДИСКУСИЈА	44
7.1 Основни карактеристики и ризик фактори кај испитуваната популација.....	46
7.2 Примарни исходи по 30 дена следење.....	46
7.3 Доцни исходи – 9 месечно следење.....	47
7.4 Поделбена анализа за 9 месечни исходи МАСЕ.....	48
7.5 Следење на безбедност.....	48
7.6 Предиктори на стент тромбоза.....	50
8. ЗАКЛУЧОЦИ	52
9. ЛИТЕРАТУРА	53

1. ВОВЕД

1.1 Еволуција на стент дизајнот

Перкутаната коронарна ангиопластика –РТСА е воведена за отклонување на симптомите од коронарната артериска болест, Грунцинг и Мајер ја направија првата коронарна ангиопластика во 1977 година (1). РТСА самостојно беше неадекватна како процедура, со мајорен ризик за абруптно затнување на крвниот сад, доцна рестеноза заради еластично враќање на стеснувањето, констриктивно ремоделирање и интимална хиперплазија. Ова доведе до развој на обичните метални стентови (Bare Metal Stents – BMS), за редуција на ризикот од рани процедурални компликации, вклучувајќи го абруптното рано затнување како и сигнификатно подобрување на долгорочниот исход. Напредокот во изработката и технологијата на стентовите овозможи се поширока примена на перкутаните коронарни интервенции во третманот на широката лепеза на коронарната артериска болест (2). Уште од самите зачетоци, дизајнот на стентовите подлегна на многу подобрувања вклучително и развој на стентови обложени со лек (Drug Eluting Stents – DES).

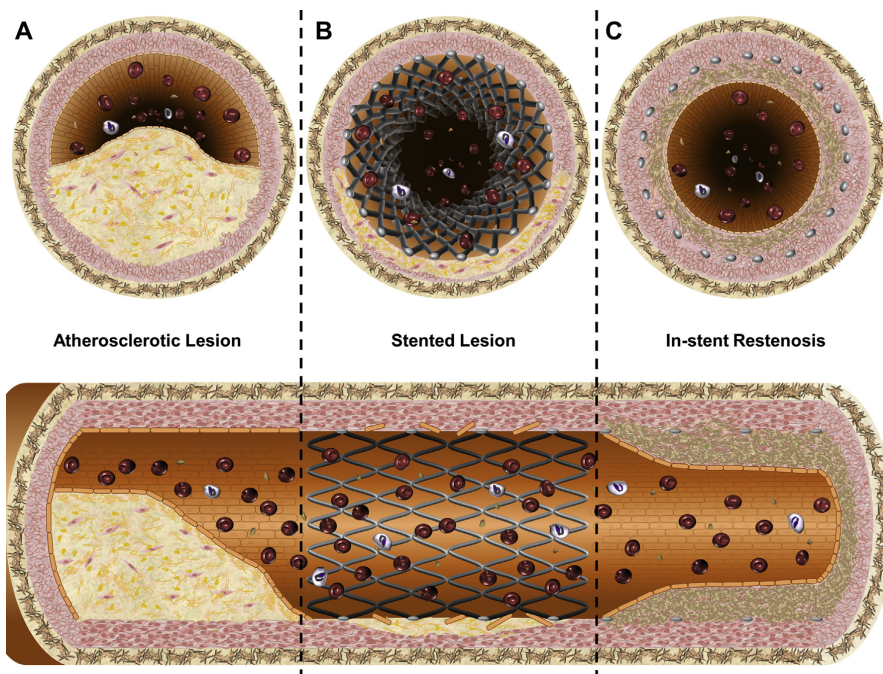
Обичните метални стентови се први помагала употребувани за стентирање на коронарните лезии. Интересно е што иако овие помагала ги намалија стапките на рестеноза споредено со балон ангиопластиката, ин-стент рестенозата, стеснување во стентираниот сегмент, продолжи да се јавува во 20% од стентирани лезии (3,4). Иако имплантирањето на стент го превенира артерискиот рикоил и ја стабилизира васкуларната дисекција, ин-стент рестенозата може сепак да се случи заради профузна неоинтимална акумулација, која многу наликува на формирање на лузна а се должи на механизми кои подоцна ќе ги опишеме (5).

Дополнително во однесувањето на стентот како васкуларна арматура, стентот понатаму еволуира во систем за ослободување на лек во форма на модерен Drug eluting Stent. DES се состои од метален стент, полимерен носач како платформа за ослободување и фармаколошки агенс (типично имуносупресивен агенс или антипролиферативна компонента). Целта на DES технологија е да се минимизира васкуларната инфламација поврзана со Перкутаната коронарна интервенција (ПКИ) и клеточна пролиферација со што се намалува можноста за ин-стент рестеноза. Впрочем, раните истражувања со сиролимус и паклитаксел премачкани стентови прикажаа значајно намалени стапки на ин-стент рестеноза (5-8%) означувајќи ја револуцијата на DES стентовите (6,7).

1.2 Механизми на ин-стент рестеноза

Механизмите кои се во основа на ин-стент рестенозата по ПКИ сеуште не се комплетно разјаснети. Засега прифатената патогенеза на ин-стент рестенозата се заснова на бројни анимални модели кои се обид за доловување и објаснување на механизмите кои водат во рестенозата. Овие модели и импликациите за терапевтските интервенции се подлежат на реevaluација (5). Најшироко прифатен модел претставува адаптација на “Одговор на повреда”, моделот предложен од Ross во 1976 година каде механичкото оштетување на ендотелиумот при ПКИ служи како иницирачки фактор (8). Оштетениот ендотелиум генерира инфламаторен одговор од сидот на крвниот сад при што се стимулира процес на ремоделирање и внатрешна миграција и пролиферација на мазни мускулни клетки

од медијата на крвниот сад. Неоинтималниот раст понатаму се забрзува со адаптација на мазно мускулните клетки во синтетички фенотип и депонирање на вишок на екстрацелуларен матрикс од протеини кои вршат опструкција на луменот на крвниот сад (Слика 1).



Слика 1. Прогресија на ин-стент рестеноза.

Важни видувања за патофизиолошките механизми на ин-стент рестенозата кај човекот се добиени преку анимални модели и испитувања на постмортални коронарни крвни садови и атеректомирани примероци на ткиво од луѓе (9,10). Повеќе студии прикажаа дека реендотелизацијата е важен фактор во неоинтималното формирање по коронарна стент имплантација (11,12). Иако, реендотелизацијата е доволна, останува нејасно дали ендотелиумот кој се создава врз стентираниот артериски сегмент е навистина функционален (13). Дополнително, некои студии за пролиферација на ин-стент рестенотичното ткиво прикажаа комплетни резултати со различен степен на стапки на пролиферација во рестенозираните лезии (10,14,15). Кај човечките коронарни артерии каде мали промени на луминалната маса може да доведат до значајни промени на луминалниот дијаметар што води кон заклучок дека долготрајната пролиферација со вакви брзи стапки би довела до оклузија на стентот за неколку недели. Во претходни истражувања на ин-стент рестенотично ткиво кај човек добиен е впечаток на отсуство на било каква пролиферација (16). Така, иако артериската клеточна пролиферација најверојатно се случува на местото на имплантацијата на стентот денови до недели по имплантацијата, не е јасно дали третманот за антипролиферативна стратегија успева да делува до клеточната пролиферација во крвниот сад или врз некои други клеточни цели – на пример, циркулирачки прогениторни клеточни популации (17). Експериментите со дакрон графт импланти покажаа дека ендотелните клетки и миофибробластите можат да се

концентрираат во графтоот и истите се доспеани по крвен пат (18). Впрочем, повеќе експерименти елаборираат клеточно следење и укажуваат дека циркулаторните прогениторски клетки го запоседнуваат субинтималниот простор и се диференцираат во зрели мазно мускулни клетки (19-21) – ова е во согласност со сеуште контроверзниот концепт дека барем некоја фракција од неointимата потекнува од циркуларен извор (21).

Јасно е дека протеогликаните зафаќаат најмногу од екстрацелуларниот матрикс и можеби играат важна улога во рестенотичните лезии кај луѓето (22). Прво, изобилството матрикс креира лезија која го зазема просторот и доведува до стеснување на луменот. Второ, овој матрикс забрзува клеточна миграција и пролиферација на мазно мускулните клетки. На пример, фенотипот и однесувањето на мазно мускулните клетки се под влијание на интеракции помеѓу рецепторите на екстрацелуларниот матрикс на површината на мазно мускулните клетки и специфични матрикс лиганди (23). На крај, природата на ова ткиво може во најмал дел да ги објасни лошите резултати на повторна ангиопластика кај ин-стент рестенозата. Дилатирање на ткивната маса која се состои примарно од протеоглигани (од каде потекнува конзистенција слична на гума) може да доведе само до привремено зголемување на луменот бидејќи ткивото за брзо време по отстранување на балон катетерот се враќа во првобитната состојба (24).

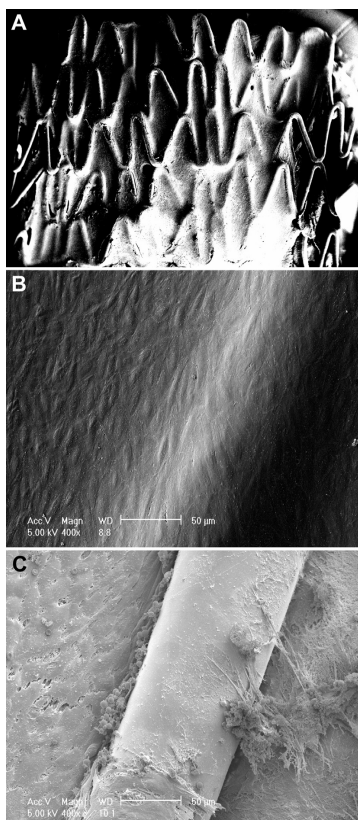
1.3 Стент тромбоза

Иако DES редуцираат ин-стент рестеноза сеуште постои зголемен ризик од стент тромбоза. Интересно патофизиологијата на ин-стент рестеноза и стент тромбозата се дијаметрално спротивни. Едноставно кажано ин-стент рестенозата е резултат на прекумерен одговор на крвниот сад кон повредата додека стент тромбозата настанува заради недоволно или одложено заздравување поради акутен тромботичен настан. Како резултат, иако DES обезбедуваат подобри исходи од перспектива на ин-стент рестеноза тие го зголемуваат ризикот од нагли тромботични затворања на крвниот сад кои водат кон миокарден инфаркт и/или значаен морбидитет кој води до потреба од анализи на појавите на ин-стент рестеноза и стент тромбоза кај DES (25,26).

Накратко, стент тромбозата зависи од механички и биолошки ризик фактори. На пример, некомплетна стент апозиција на крвниот сад најверојатно игра важна улога. Прво, инсерција на стент со дијаметар помал од крвниот сад може да остави стратси-нишки на стентот кои не се прилепени на сидот на крвниот сад. Вистинските димензии на артеријата тешко се одредуваат ангиографски особено ако сидот е тромбозиран (како на пример кај акутен инфаркт). Второ, лоша апозиција на стентот може да се случи кога максималниот дијаметар на стентот е помал од крвниот сад. На пример, стентирање на главното стебло на левата коронарна артерија може да биде проблематично бидејќи дијаметарот може да биде над 5мм (27). Со обзир на тоа дека конвенцијалните коронарни стентови не се предвидени за експанзија до овој степен треба да се земат во обзир други стратегии како на пример употреба на не коронарни (на пример – ренални) стентови (28). Трето, кога сидот на крвниот сад е силно калцифициран и неправилен тоа може да биде причина за лоша адхерентност на стентот врз нерамнините. Како резултат на тоа некои делови од стентот можат одлично да се припојат на сидот на крвниот сад, а во одредени делови да постои слободен простор помеѓу стентот и сидот на крвниот сад. На крај, лоша адхерентност на стентот се случува и кога настанува позитивно ремоделирање на сидот на крвниот

сад месеци или години од поставување на одреден DES (29). Точната причина на овој феномен е непозната, но може да биде причина на локална проинфламаторна реакција која се случува во стентираниот сегмент најверојатно како реакција на сидот на крвниот сад со лекот и/или полимерниот носач на DES (30-32). Поединечно или во комбинација, овие фактори сигурно може да допринесат за лоша атхерентност на стентот и последователен ризик од стент тромбоза.

Дополнително, стент тромбозата може да настане поради некомплетна реендотелизација на сидот на стентираниот крвен сад што доведува до изложеност на стратците на стентот (33) (Слика 2).



Слика 2. Стент реендотелизација

Дополнително, паклитаксел инхибира ендотелна клеточна миграција повеќе од сиролimus. Ова различна токсичност за клеточните поттипови може да објасни поголемо одложување на реендотелизацијата и последователно зголемен ризик од стент тромбоза кај паклитаксел обложените стентови (38,39). Исто така, полимерот сам за себе привлекува значајно внимание бидејќи може да индуцира инфламација која води кон позитивно ремоделирање и нарушено заздравување на сидот на крвниот сад и реендотелизацијата (30,32). Фактички, втората генерација на стентови покажа супериорна реендотелизација и намалени стапки на стент тромбоза кога се споредени со помалку биокомпатибилните првогенерациски стентови (40,41). Значи постои значаен интерес на полето на подобрување на дизајнот на полимерот за да се избегнат овие ефекти.

На крај, архитектурата на стентот исто така игра улога во реендотелизацијата на артериите, со студии кои сугерираат дека стентови со потенки стратци редуцираат доцен губиток на луменот (42). Второгенерациските DES, користат потенки стратци од првогенерациските. Студијата Endeavor Optical Coherence Tomography trial покажа дека потенките стратци редуцираат стент малапозиција и овозможуваат реендотелизација на стентот со редуцирање на

Некомплетна реендотелизација може да настане поради интринзична релативна појава на недостаток од васкуларни прогениторски клетки што е асоцирано со лоши клинички исходи (34,35). Исто така, токсичниот ефект на лекот нанесен на стентот и/или полимерот може да доведат до нарушување на нормалниот одговор за ендотелно залекување. Студии од аутопсии потврдуваат дека DES го забавува артериското заздравување, со што се комплицира антиагрегационата терапија по ПКИ особено кај пациентите на хронична орална антикоагулантна терапија (36,37). Иако обичните метални стентови овозможуваат комплетна реендотелизација за 6-7 месеци, првата генерација на DES не успева да овозможи комплетна реендотелизација дури и за 40 месеци (30).

ризикот од последователна стент тромбоза (33,43). Свкупно, најновите генерации на стентови имаат за цел оптимизирана компатибилност на полимерот, нанесениот лек, токсичната компонента и дизајнот на стентот со цел да се оптимизира реендотелизацијата во насока на подобрување на клиничките исходи.

1.4 Стентови обложени со лекови

Прво генерациски Стентови обложени со лекови (Drug Eluting Stents – DES). Иако DES се сметаат за револуционерен напредок во своите зачетоци, денес тие се сметаат за рудиментарни во однос на актуелните стандарди. Тие се состојат од метална стент платформа (најчесто нерѓосувачки челик) и препокриени се со полимер кој ослободува антипролиферативен и/или антиинфламаторен терапевтски агенс (на пример Сиролимус или Паклитаксел).

SES (Sirolimus Eluting Stents) - сиролимус елутирачки стентови. Сиролимус познат како Рапамицин оригинално е дизајниран како антифунгален агенс но неговата рана клиничка употреба беше ограничена заради неприепнатите имуносупресивни одлики. Механизмот на дејство се заснова на блокирање на клеточната прогресивна делба со блокирање на G1 до S фаза на транзиција, при тоа супримирајќи ја неоинтималната формација (44). Во 2001, првата студија на луѓе покажа ветувачки резултати и доведе до развој на комерцијален Сајфер Стент (45). Следуваа големи студии кои демонстрираа ефикасност во превенција на ин-стент рестенозата (The randomised study with the Sirolimus – eluting Bx velocity balloon – expandable Stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions [RAVEL] Trial (46) и Sirolimus – eluting Stent in the novo native coronary lesions [SIRIUS] Trials) (6,47,48). Овие студии покажаа дека цитостатската компонента од стентот може ефикасно да ги редуцира стапките на ин-стент рестеноза и да ја подобри стапката на реваскуларизација на целиот крвен сад кај пациенти подложени на перкутани коронарни интервенции. Понатамошните студии ги проширија клиничките индикации бидејќи прикажаа дека сиролимус елутирачките стентови редуцираат ин-стент рестеноза кај пациенти со дијабет и кај нестабилни плаки (49,50).

Paclitaxel Eluting Stents PES – Паклитаксел елутирачки стентови
Таксус Експрес е современик на SES. Паклитакселот беше иницијално користен за третман на оваријален карцином но неговите потентни цитостатски карактеристики овозможиле да биде кандидат за DES стентови. Паклитакселот подолго ги стабилизира микротубулите во тек на митозата предизвикувајќи запирање на клеточниот циклус и со тоа запирајќи ја клеточната пролиферација и водејќи до инхибиција на пролиферацијата на мазно мускулни клетки и неоинтимална формација во анимални студии.(51) Оттука произлегоа рандомизирани TAXUS студии (7,52). Поточно, TAXUS V и VI демонстрираа долготрајна ефикасност на PES стентовите кај високо ризични пациенти во секојдневната пракса со комплексни коронарни лезии (53,54). Следната, TAXUS Liberte студија употребува подобра челична платформа и покрај тоа што стентот бил поставуван во комплексни лезии студијата Polymer based, Paclitaxel eluting TAXUS Liberte Stent in the novo lesions (TAXUS – ATLAS) студијата покажа не инфериорност во однос на постоечкиот Експрес систем (55).

PES vs SES

Кога супериорноста на со лек премачканите стентови беше веќе етаблирана студиите понатаму беа фокусирани на споредби помеѓу исходи на прво

генерациските платформи. Првичните податоци од рандомизираните клинички студии сугерираа супериорност на SES наспроти PES поради намалување на мајорните несакани случувања (Major Adverse Cardiac Events – MACE) предоминантно поради отсуство на реваскуларизација на целен крвен сад (Target vessel revascularization – TVR) при релативно краткорочното следење (9 месеци) (56). Интересно, иако раните исходи ги фаворизираа SES доцното следење до 5 години ги нивелираше до слични клиничките исходи, профилите на рестеноза и многу доцната стент тромбоза помеѓу SES и PES сугерирајќи дека феноменот на “достигање” се случува кај SES (57). Заклучоците беа изведени од два систематични прегледи и мета анализи кои прикажуваа супериорност на SES со отсушни стапки на ин-стент рестеноза и TVR со тренд на зголемување на миокардните инфаркти кај PES кохортите (58,59). И покрај значајниот напредок во третманот на опструктивна коронарна артериска болест, првогенерациските DES се заменија со пософистицирани Стент системи.

Второгенерациски DES

Второгенерациските DES нудат значајни подобрувања во однос на првогенерациските. Имено, кај нив е намалена дебелината на стратците, подобрена флексибилноста, полимер биокompatибилноста, профилите на ослободување на лек и супериорната реендетелизациска кинетика. Во современата пракса второгенерациските помагала се предоминантни во светски размери.

Паклитаксел

Такус елемент Стентот е понатамошен напредок базиран врз раните PES дизајни користејќи го истиот паклитаксел агенс но сега со уникатен полимер дизајниран да ја максимизира раната фаза на ослободување така да најголем дел од лекот се ослободува во првите 12 недели. Дополнително, овој систем користи платиниум хромиум стратци кои се потенки и со интензивирана радио видливост во однос на претходните стентови (60). Евалуацијата на Randomized trial of the safety and efficacy of the use of the Taxus Element Paclitaxel – eluting coronary Stent system (PERSEUS) work horse trial како студија за неинфериорност во која се компарира Такус елемент со Такус експрес, покажа слични исходи помеѓу два стента за 12 месеци (61). Слично, PERSEUS студијата за мали крвни садови со дизајн за супериорност во компарација на елемент со историски BMC контроли кај мали крвни садови прикажа подобрување во доцното губење на лумен, но без разлики во MACE или стент тромбози по 12 месеци (62). Покрај тоа што компарацијата на Такус Елемент со Такус Експрес покажа неинфериорност потребни се дополнителни студии на Такус Елемент со другите второгенерациски стентови.

(Zotarolimus Eluting Stents – ZES), Endeavor е второгенерациски стент базиран на појака кобалт хромиум стент платформа кој ја подобрува флексибилноста и намалува дебелината на стратците на стентот. Дополнително, ZES користи и ново фосфорил холин полимер обложување како стабилна липидна мембрана за да се максимизира биокompatибилноста и минимизира инфламацијата асоцирана со претходните полимери. Исто така, полимерот е дизајниран да го намали времето на ослободување на лек во иницијалната фаза на повреда оставајќи малку од лекот на стентот за да се дозволи нормално заздравување на артеријата. Зотаролимусот е аналог на сиролимус со слични имunosупресивни карактеристики но подобрени лиофилни можности. Оваа клучна разлика овозможува подобра адхезија на сидот

на крвниот сад и минимална дисперзија во циркулацијата (63). Прелиминарните анимални модели укажаа на потенцијални бенефити од овој нов стент систем кој доведува до помала инфламација и подобра реендотелизација кога се споредуваат SES со PES (64).

Првата студија за безбедноста и ефикасноста на ZES кај луѓето е ENDEAVOR I (65). ENDEAVOR II студијата ги компарира ZES со drive BMS и прикажа подобра ин-стент рестеноза /Target lesion revascularisation - TLR /MACE за две годишно следење (66). Следната ENDEAVOR III студија ги компарира ZES со SES и парадоксално прикажа поголем губиток на лумен во доцното следење како и ин-стент рестеноза (11.7% наспроти 4.3%) но помалку MACE (0.6% наспроти 3.5%) (67). Долготрајното следење на 5 години го прикажа феноменот на стигање со тоа што стапките на ин-стент рестеноза се покачија кај SES третираните пациенти до нивоа компарабилни со ZES (68). Слична во дизајнот студијата ENDEAVOR IV ги компарира ZES со PES и повторно покажа повисоки стапки на ин-стент рестеноза во ZES групата (69). Овие наоди перзистираа до 3 години меѓутоа клиничките исходи воглавно заради помалку миокардни инфаркти и доцни стент тромбози беа помалку чести кај ZES сугерирајќи потенцијален бенефит заради васкуларното заздравување (70).

Меѓутоа овие студии беа со помала клиничка значајност во можноста адекватно да одредат стент тромбози. Во рандомизирана студија на 8700 пациенти и три годишно следење The Patient Related Outcomes With Endeavor VS Cypher Stenting (Protect Trial), не се покажа разлика во дефинитивните и можни стент тромбози помеѓу Ендевор и Сајфер стентот (71).

Endeavor Resolute претставува по добра верзија од Endeavor Стентот користејќи го истиот кобалт хромиум (Driver) Стент платформа и зотаролимус агенс но со нов трислоен полимер. Слично, поновиот Resolute Integrity (понекогаш класифициран како трето генерационо DES), ги користи истиот лек и новиот трислоен полимер но се базира на новиот Integrity стент платформа овозможувајќи подобро испуштање на лекот. Овој нов трислоен полимер се состои од три главни компоненти: хидрофилен полимер за биокомпатибилност, хидрофобен полимер за контрола на ослободување на лекот и поливинилен полимер кој рапидно ја ослободува иницијалната доза на лек веднаш по имплантацијата. Вкупниот ефект е супресија на иницијалниот инфламаторен одговор следено со испуштање на најголемата количина на лек во следните 60 дена со цел да се подобрат доцните карактеристики на заздравувањето.

RESOLUTE студијата беше првата клиничка студија за евалуација на Endeavor Resolute Стентот која вклучи пациенти со едноставни де ново лезии во проспективна нерандомизирана студија која покажа слични клинички исходи на претходните студии без стент тромбози (72). RESOLUTE all comers trial потоа ги компарираше стентовите Resolute и Xience V (Everolimus – eluting stent [EES]). Оваа студија вклучи популација со покомплексни лезии и прикажа неинфериорност на Resolute системот во однос на неуспех на целната лезија (target lesion failure – cardiac death, target vessel MI, ischemia driven revascularization) (73). Што се однесува до новиот Resolute Integrity во очекување се резултатите од првата рандомизирана студија за безбедност и ефикасност во компарација со Promus Element (74).

Everolimus. Everolimus е дериват на Sirolimus и е исто така инхибитор на клеточна делба. Прво опишан во 1997 година Еверолимус беше дизајниран како

обид да се надмине физиолошко хемиските карактеристики кои условиуваа потешкотии за орална администрација на Сиролимусот (75). Слично на претходниците Еверолимус инхибира пролиферација на мазно мускулни клетки инвитро и инхибира васкуларно интимално задебелување кај анимални трансплантирани модели (76). Цитостатските карактеристики се потенцијално подобри како оружје против ин-стент рестенозата и доведоа до развој на Xience – V/Promus CoCr EES паралелно на ZES како друг второгенерациски DES.

Во 2004 Grube et al. Публикуваа проспективна рандомизирана моноцентрична First Use to Underscore Restenosis Reduction With Everolimus (FURE I) студија која прикажа безбедност и подобрен доцен губиток (стеснување на стентираниот сегмент) во однос на БМС во 12 месечно следење (77). Ова беше проследено со Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus – Eluting Coronary Stent System (SPIRIT FIRST) студија која покажа слични резултати на ЕЕС вс БМС кај де ново коронарни лезии (78). Подоцна, SPIRIT II демонстрираше подобрување во доцниот губиток на лумен и неоинтимални волумени во однос на Taxus PES (79). Слично, SPIRIT III која ги компарираше Xience V и Taxus Express демонстрираше подобрување во доцниот губиток на лумен и пониски стапки на MACE најмногу заради помалку миокардни инфаркти (80). Следната генерација на Everolimus – Eluting и Paclitaxel – Eluting стентови во секојдневната пракса (COMPARE) студијата покажа подобрени клинички исходи во реалната пракса што обезбеди понатамошна поддршка за супериорноста на второгенерациските ЕЕС над PES (81). Конечно, The Efficacy of Xience / Promus V versus Cypher in Reducing Late Loss After Stenting (EXCELLENT) студијата покажа неинфериорност на ЕЕС во однос на SES во инхибиција на доцен губиток по 9 месеци и клинички настани за 12 месеци (82). Новиот Промус Елемент има идентичен лек/полимер профил кај Xience V / Promus но нуди подобро ослободување на лекот со новата платиниум хромиум скелетна структура покажувајќи неинфериорност на Xience V / Promus во деново лезии (83).

Заклучно за DES

Прво генерациските SES и PES донесоа значајни напредоци во третманот на опструктивната коронарна артериска болест со видливи редукции на ин-стент рестенозата. Второ генерациските стентови се покажаа безбедни ефикасни и со лесно подобрување во исходите компарирани со првогенерациските стентови. Оваа разлика во исходи беше прикажана во голема опсервациона студија на 94384 пациенти. Споредено со првогенерациски DES и БМС второгенерациските стентови се асоцирани со пониски стапки на ин-стент рестеноза, стент тромбоза и морталитет (84). Значи, овие нови стент платформи се ремек-дело на DES дизајнот и претставуваат камен-темелник на модерната ПКИ.

1.5 Нови пристапи во развојот на стентовите

Иако новите DES технологии се фокусираат на намалување на ин-стент рестенозата воглавно преку антипролиферативни механизми, се проучуваат и други нови пристапи. Базирано на се пошироката наука и разбирање на патофизиологијата на неоинтималната формација и стент тромбозата се развиваат нови лекови со поинакви механизми на дејство.

Ендотелни прогениторски клетки

За прв пат опишани од Asahara и Murohara, (85) ендотелните прогениторски клетки се пот-популација на циркулирачките клетки кои се дел од васкуларната хомеостаза и ендотелното заздравување (34,86-88) кои се зголемуваат во случај на васкуларна болест (20,89). Овие клетки ја зголемуваат васкуларната реендотелизација преку нивно населување во предели на повреда при што се диференцираат во зрели ендотелни клетки и/или влијаејќи врз зрелите ендотелни клетки преку паракрина сигнализација. Навистина зголемениот кардиоваскуларен ризик е поврзан со намален број на циркулирачки ендотелни прогениторни клетки (35) и нарушена функција на ендотелните прогениторни клетки е поврзана со развој на ин-стент рестеноза (20,90). Овој интринзички механизам на репарација стана цел на развојот на нови стентови со специјални терапевтски агенци.

Како прв стент дизајн пројавен заради разбирањето на биологијата на ендотелните прогениторни клетки беше CD34 антителио – обложен Genous Стент. За разлика од останатите современи со лек обложени стентови целта на овој стент не беше инхибиција на клеточната пролиферација туку врзување на циркулирачки ендотелни прогениторски клетки преку нивен хематопоетичен маркер (19,91) како напор да се подобри реендотелизацијата. Во првиот регистар на употребувани стентови кај луѓе Genous стентот беше употребен кај 16 пациенти со еден случај на TVR за 9 месеци (92). Следните студии кај STEMI (93) и високо ризични пациенти (94) покажаа прифатлива безбедност и ефикасност.

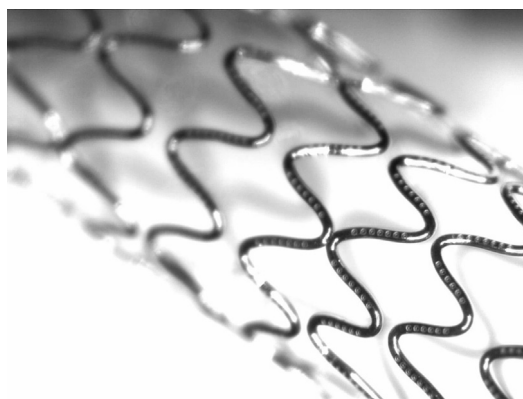
Во понова моноцентрична студија на 193 пациенти во компарација со Таксус Либерте по една година стапките на ин-стент рестеноза се несигнификантно повисоки. (95) Студијата, дизајнирана да вклучи 1300 пациенти, беше прематурно запрена заради високите стапки на неуспешен исход на целниот крвен сад (target vessel failure).

Неуспешноста на Genous стентот може делумно да биде одраз на некомплетното познавање на биологијата на ендотелните прогениторни клетки и/или неадекватно потенцирање на заробување на ендотелни прогениторни клетки. Како што е претходно нагласено дисфункцијата на ендотелните прогениторни клетки и дополнително нивниот намален број се асоцирани со развој на ин-стент рестеноза (20,90). Подобрувањето на функцијата на ендотелните прогениторни клетки на местото на васкуларна повреда ја претставува алтернативната природна стратегија на одбрана. Навистина охрабрувачки се резултатите во анималните модели со овој алтернативен пристап, вклучувајќи подобрена реендотелизација и намалена неоинтимална формација во поставување на стентот (34,87). Во спротивно, негативните резултати од клиничките студии можеби не ги објаснуваат внатрешните механизми на реендотелизација преку овој уникатен природ што е потенцијална импликација за потреба од тромбоцитна инхибиција. Раната реендотелизација би го намалила ризикот од стент тромбоза со што би се овозможило порано дисконтинуирање на двојната антитромбоцитна терапија. GATEWAY регистарот специфично ја истражува раното прекинување на двојна антиагрегациона терапија кај Genous стентовите и сугерира тесно индикативно подрачје на овој стент кај пациенти со висок ризик од крварење.

1.6 Полимери

Земајќи го во обзир влошувачкиот ефект на полимерот врз васкуларното заздравување воведени се нови техники за елиминација на полимерот. За оваа

намена, биоресорптивните полимери треба да овозможат рани бенефити кај традиционалните DES и да се избегнат несаканите долготрајни проблеми поврзани со полимер индуцирано одложено заздравување. До денес бројни биоресорптивни системи со различни лек/стент/полимер комбинации биле одобрувани за употреба, меѓутоа, литературата за различните помагала е сеуште лимитирана заради податоци само за краткотрајните исходи.(96) Слично, бесполимерните стентови ги отстрануваат сите негативности асоцирани со полимерот, но побаруваат нов начин за нанесување на лекот на стратците и површината на стентот вклучувајќи заситување на металната површина, директно хемиско врзување или приврзување на компоненти преку не полимерни биодеградабилни супстанции. Оваа технологија, иако теоретски ветувачка е сеуште во рана фаза на развој со краткорочни испитани исходи кои се безбедни и ефикасни до денес (97). И на крај, стентовите исполнети со лек имаат БМС површина со шупливо јадро исполнето со лек, користејќи периферни отвори кои овозможуваат ослободување на лекот. Напредокот во ласер техниките за перфорација овозможуваат 500-5000 перфорации пласирани на 18мм стент без компромитирање на радијалната цврстина и овозможувајќи бесполимерна титрација на ослободување на лекот која е слична на обложените стентови паралелно со контрола врз динамиката на ослободување на лекот (Слика 3).



Слика 3. Стент со ласер техника на перфорација

Иако постојат овие дизајни на стентови, сеуште се во рана фаза на развој и ќе биде потребно да се споредат со DES за да се одреди нивната ефикасност, а со тоа и на оваа нова технологија.

Биоресорптивни стентови

Биоресорптивните материјали се користат за конструкција на стентови со намера да се обезбеди иницијална механичка поддршка кога проблем се еластичното враќање и констриктивно ремоделирање и последователно апсорбирање откако овие тенденции ќе исчезнат. Значи тие нудат теоретски предност за редуцирање на долгорочните ризици асоцирани со присуство на металните стратци како фрактури на стентот, нарушена хомеостаза на крвниот сад, неоатероскелроза како и овозможување на евалуација со компјутерска томографија на стентирани коронарни артерии и овозможувајќи адекватни целни точки за хируршко премостување (98,99). Со рани анимални модели каде се користи поли гликолен ациден стент покажани се полоши перформанси и губиток на стентот односно загуба на лумен за 2-4 недели потенцирајќи ја потребата од полимери со подобар степен на деградација (100). Новите технологии водат до развој на полимери базирани на млечна киселина (PLLA) со клинички студии кои користат PLLA стентови (понекогаш се нарекуваат скафолди-скелетни системи) сугерирајќи

прифатлива безбедност и ефикасност во мали опсервациони студии со ограничено следење (101). Бројни други ресорптивни стент системи се во развој барајќи идеален баланс помеѓу ослободување на лекот и динамиката на деградација. Охрабрувачки, A Bioabsorbable Everolimus – Eluting Coronary Stent System (ABSORB) студијата прикажа безбедност и ефикасност на Еверолимус PLLA стент за 2 години, (102) со одржан низок MACE и без стент тромбоза во 4 годишно следење (103). Исто така второгенерацискиот ABSORB биоресорптивен васкуларен скелет 1.1 прикажа подобра радијална цврстина и ги одржи исходите во две годишното следење (104). Овие ветувачки студии беа подлога за ABSORB II студијата која е прва рандомизирана студија која компарира ABSORB биоресорптивен васкуларен скелет 1.1 верзија со Ксајанс прајм (105). Заклучно иако теоретските придобивки на биоресорптивните стентови се големи, потребно е да се почекаат резултатите на рандомизирани студии за подобро да се воочат потенцијалните придобивки над постоечките стент системи за да бидеме сигурни во еквивалентноста на безбедноста на новите системи.

Концепт на математички ред

Придобивките од DES без сомнение ги подобрија исходите на пациентите подложени на ПКИ. Иако првогенерациските DES дадоа напредок во лекување на опструктивна коронарна болест, ин-стент рестенозата и стент тромбозата се покажаа како значајни ограничувања. Второгенерациските стентови имаат подобрени стратџии, полимери, нанесен лек со подобрени рани и доцни исходи. Со подобро разбирање на патофизиолошките механизми кои се во основа на процесите ќе се подобрат и можностите за терапевтските пристапи.

Производителите на стентови користат различни приоди во дизајнирањето на бесполимерните стентови кои според ова можат да се поделат на четири категории (106): Макропорни, Микропорни, Нанопорни, Со мазна површина.

Макропорните стентови користат прецизен процес на производство за точно вметнување на лекот во мали дупчиња на телото на стентот. Некои примери се Janus Flex (Sorin Group), Conor Stent (Conor Medsystems), CoStar (Conor Medsystems) и Nevo (Cordis) (106,108).

Микропорните бесполимерни стентови содржат модифицирана површина од засеци и дупчиња со големина на микрометри. Лекот е директно премачкан на грубата површина што резултира со полнење на микропорите и слој на лекот врз самата површина. Микропорите служат како резервоар за лекот но исто така ја потпомагаат адхезијата на површината на стентот. Грубата површина може да се создаде со техника на пескарање (Yukon Stent Translumina) или пак со процес на микроабразија (BioFreedom Stent, Biosensors Inc.) (109,108). VESTASsync Stent (MIV Therapeutics) користи хидрокси апатитна материја на површината на стентот (108). Хидроксиапатитот е органски порозен материјал од коскена минерална содржина и матрикс на забите и широко се употребува како замена за коска.

Нанопорите значајно се разликуваат од микропорите спрема нивните карактеристики како и големината на порите. Тие презентираат порозен слој и порите имаат големина во нано метри. Овој слој може да биде постигнат електрохемиски (Ceramic-coated TES, Jomed International) или со друг вид на техники (Setagon Stent, Setagon Inc.). Овие стентови имаат предност заради поголемиот капацитет на нанесен лек. Optima Стентот (CID) содржи исто така нано пори но тие се аранжирани во правилен тубуларен ред (109). Најверојатно наједноставниот бесполимерен дизајн е кога лекот директно се нанесува на не

модифицирана (релативно) мазна површина на металниот стент. Пример за ваков тип на безполимерен стент е Amazonia Pax (MINVASYS) (108), каде полукристалински паклитаксел слој е нанесен директно на хром кобалтен стент. Без полимери или пори за да се контролира испуштањето на лек се смета дека стапката на испуштање на лекот е одредена единствено со растворливоста и коефициентот на дифузија на лекот како и со дебелината на нанесувањето.

Бидејќи апликацијата на лек во нано пори е релативно скорешна употребата на нанопорни површини за ослободување на лекови не е нова метода. Треба да се спомене систем за испуштање на лек кој користи нанопорни површини кои може да се примени исто така Av et al. (110) го испитуваа ослободувањето на лек од титаниумска жица во говедска трабекуларна коска *ex vivo*. Површината на жицата се состои од нанотубуларни засеци исполнети со лек и дијаметарот и длабочината на нанотубулите е од редот на 100 нанометри и 50микрометри, последователно. Експериментално е следена појавата на ослободување на лекот и видно е дека ослободувањето во коската од нанотубулата трае со денови. Во слична студија, Gulati et al (111) проучуваа ослободување на лек од нанотубуларни низи на титаниумски жици. Експериментите биле *in vitro* и набљудувале две-фазно испуштање на лекот и тоа иницијално поголемо кое е следено со испуштање на лекот во период на еднаесет дена. Gong et al (112) проучувале молекуларно ослободување од нано пори од алуминиумски капсули и покажале дека стапката од испуштање е зависна од дијаметарот на нанопорите.

Иако постојат голем број на студии кои ја изучуваат динамиката на испуштање на лек од нанопорни површини, само неколку од нив математички пристапуваат со кинетички модели. Tzur – Balter et al (113) користел модел на линеарна дифузија за да опише испуштање на антиканцероген лек од наноструктурирана силиконска порозна површина и нашол добро совпаѓање помеѓу теоретските и експерименталните резултати. Во истражувањето на Martin et al. (114) прикажан е модел на дифузија при испуштање на лек силиконски нанопорни мембрани. Овој модел прикажува вредност на заситување на дифузивниот флукс кој се базира на молекуларните димензии на лекот и дијаметарот на нанопорите. Во оваа студија е опишано и експерименталното докажано испуштање на лекот. Gulterpe et al. (115) користи сосема различен пристап обидувајќи се да прикаже испуштање на лек Doxorubicin од нанопорни титаниумски и алуминиумски површини користејќи модел на површинска десорпција (испуштање). Во овој модел стапката на испуштање претпоставена е дека има форма на моделот на Arrhenius и дека активационата енергија зависи од квадратот на површината на која е нанесен лекот.

Бидејќи микро и макропорните стентови користат различен начин на ослободување на лекот, правени се математички анализи за моделирање на динамиката на ослободување на лек. Математичките модели генерираат аналитичка солуција преку калкулација на различните профили на ослободување на лек. За моделите кои се однесуваат на стентови со чист површински слој на лек направени се модели за двостепено ослободување на лекот од горната и долната површина. Сите развиени математички модели се однесуваат на *in vitro* околности. Тоа значи дека во природната средина различните профили на ослободување на лек ќе зависат и од повеќе фактори како крвниот проток, поврзувањето на лекот со протеините и ткивото како и процесот на заздравување. Овие фактори се занемаруваат во *in vitro* моделите. При испитување на стентовите во производството и рутинските тестови се користи *in vitro* околина (116).

1.7 Значење на должината и дијаметарот на имплантираниот стент во однос на исходот

Во клиничката пракса менаџирањето на долгите коронарни лезии стана многу значајно со порастот на инциденцата на долги и комплексни лезии кај повозрасната популација што е проследено со зголемување на коморбидитетите (117). Ин-стент рестенозата е еден од главните предизвици во третирањето на долгите лезии со стентови при што мајорните несакани срцеви настани и преживувањето се златен стандард за споредба на стентовите. Воопшто, премачканите стентови се покажаа поефикасни отколку металните во редуцијата на Ин-стент рестенозата и МАСЕ (118-121). Должината на стентот и должината на лезијата се покажаа како важни предиктори на Ин-стент рестенозата во ерата на обичните метални стентови (122-125). Овие два фактори станаа помалку важни во ерата на лек премачканите стентови бидејќи се покажа дека тие стентови драматично ја намалуваат Ин-стент рестенозата кај скоро секој тип на лезија (126-127). Од друга страна ефектот на должината на лезијата врз долгорочните исходи не беше проучувана во ерата на лек обложените стентови. Во скорешна студија се сугерира дека подолгите стентови се асоцирани со зголемени стапки на МАСЕ по една година (128). Вистинските разлики во влијанието на должината на лезијата врз долгорочните исходи кај голите и премачканите стентови не е до разјаснета. Во студијата на Chang и соработниците прикажаа три мајорни наоди за оваа проблематика. Прво DES групата покажа многу пониски Ин-стент рестенози и подобри МАСЕ исходи за разлика од групата на голи стентови за било која должина на лезија. Второ Ин-стент рестеноза стапките корелираа перфектно и позитивно со должината на лезијата во групата на голи стентови меѓутоа, должината на лезијата немаше такви корелации со Ин-стент рестенозата кај групата на стентови обложени со лек. Крајно, најдолгите лезии имаа најлоши МАСЕ исходи во групата на стентови необложени со лек што не беше во случај кај стентови обложени со лек.

Должината на лезиите и стентовите се значајни предиктори на Ин-стент рестенозата во студии за различни типови на голи и обложени стентови (135). Уште од најраните студии за коронарните интервенции е познато дека пократките голи стентови биле асоцирани со помалку клинички настани и помалку Ин-стент рестенози (137). Должината на стентираниот сегмент беше докажан за важен и независен предиктор на рестеноза кај различни типови на необложени стентови на повеќе од 1000 лезии (122). Kereiakes и соработниците во метаанализа на четири поврзани студии покажаа скоро линеарна корелација помеѓу должината на стентот и стапките на Ин-стент рестеноза кај стентови поделени во 6 групи според должината (138). Оваа констатација е во согласност со студијата на Chang (150) каде што е покажано дека во групата на голи стентови се повисоки стапките на Ин-стент рестеноза кај подолгите лезии. Слично, должината на стентот и на лезијата се покажале како независни предиктори на Ин-стент рестенозата кај различни обложени стентови како што е Сиролимус обложен стент (139-141). За разлика од овие студии во студијата на Chang не е прикажан истиот резултат. Најдено е дека должината на лезијата нема значаен ефект врз Ин-стент рестенозите за премачканите стентови се до должина на лезиите под 24мм.

Повеќе студии сугерираат дека подолгите лезии се асоцирани со повисоки МАСЕ стапки во групата на голи стентови и обложени (128,142,143). Иако кај различни популации различните протоколи и дефинирањето на исходи не дозволува директни компарации помеѓу опсервационите студии, студијата на

Chang прикажува подолго следење. Во двете групи на стентови повеќето мајорни срцеви несакани случувања се зависни од реваскуларизација на целната лезија. Влијанието на должината на лезијата врз MACE исходите кај групата на премачкани стентови би била многу помала доколку поединечните исходи како срцева смрт и миокарден инфаркт беа земени во обзир како крајни исходи. Во оваа студија се за прв пат прикажани директно компарирани стапки на Ин-стент рестеноза кај многу доцни MACE настани кај премачкани и не-премачкани стентови и податоците се од регистар. Премачканите стентови значајно ги намалија стапките на Ин-стент рестеноза во однос на голите стентови (139,144). На пример, Dawkins прикажа 12% vs 36% на Ин-стент рестеноза стапки помеѓу DES vs BMS во TAXUS VI Trial (29). Повеќето нови студии покажуваат дека премачканите стентови го решија проблемот со рестеноза кај долгите лезии (146,147). Иако DES Стентовите се посупериорни од голите кај подолги лезии од 24мм сепак оваа предност не е поголема кај пократките лезии (150). Во оваа студија долгите лезии (23% од премачканите и 34% од голите стентови) беа покриени со мултипли стентови кои се препокриваат што укажува дека премачканите стентови беа поефикасни во третирањето на долгите лезии дури и повеќе кратно стентирање. Raber прикажа релативно висока (18%) стапка на реваскуларизација на целната лезија кај 330 пациенти кои добија мултипли и препокривачки премачкани стентови (148). Опсегот на интимална хиперплазија е значајно поголем кај лезиите третирани со подолги стентови (149). Значи, потребни се нови студии во однос на патолошкиот ефект на должината на лезијата. Сепак, должината на лезијата е погоден параметар за правење на клинички одлуки и предикција на исходи.

Во денешната стандардна клиничка пракса на интервенции врз комплексни коронарни заболувања, обложените со лек стентови го редуцираат ризикот на рестеноза кај долгите лезии (152-154). Долгите коронарни лезии имаат дополнителен ризик од несакани клинички исходи (155), особено поставувањето на стентот, препокривање на стентови, ризик од рестенози, перипроцедурални миокардни инфаркти и стент тромбози. Подолготрајното стентирање е често асоцирано со пролонгирана интракоронарна манипулација и препокривање на стентовите што може да доведе до повреда на интегритетот на сидот на крвниот сад. Современите новогенерациски со лек премачкани стентови се со најмал ризик за рестеноза подобрена можност за поставување и низок ризик од перипроцедурални инфаркти. Овие бенефити на новата генерација на со лек обложени стентови може да се должи на специфичниот дизајн на стратците и исто така достапноста на подолги стентови со што се превенира препокривање на повеќе стентови. Студијата на (151) не покажа статистички значајна асоцираност на MACE параметрите како смрт, стент тромбоза, реваскуларизација на целен крвен сад, реваскуларизација на целна лезија и миокарден инфаркт кај пациенти со различни должини на стентови. Иако стапката на конечен MACE била повисока кај пациенти со должина на стент над 32мм споредено со 29 – 32 и 24 – 28мм ($p=0,045$). Должината на стентот била главен предиктор на несакани настани кај премачканите со лек стентови.

EVERLONG регистарот за клинички исходи на долги лезии (средна должина 43,7мм) при користење на препокривачки стентови во 9 месечно следење покажа TLR и MACE стапки пониски од 0,4 и 5,4%, последователно (156). Стентирање со стент премачкан со лек и терапија со цилостазол ја редуцира доцната рестеноза кај пациенти со долги нативни коронарни лезии

(DECLARELong) студија, во која долгите лезии се дефинирани над 32мм (157). Друга студија со стентови во должина над 31,5мм ја докажа оваа должина како граничник за предикција на стент тромбоза (158). Податоци од регистарот J-CYRNER најдоа дека должна на стент повеќе од 34мм е асоцирана со повисока инциденца на стент тромбоза (159). Ruchin и соработниците (160) објавија девет месечно следење на доцни стент тромбоза со стапка од 1,25% кај должина на стент над 55мм. Suh и соработниците (161) ја евалуираа асоцираноста помеѓу должината на стентираниот сегмент и ризикот од стент тромбоза по имплантација на премачкан стент. Тие заклучија дека должината на стентираниот сегмент беше независно асоцирана со појава на стент тромбоза и смрт или миокарден инфаркт по имплантација на премачкан стент. Границата на должина на стентот како предиктор на стент тромбоза беше 31,5мм. Стентирањата над 32мм имаа висок MACE компарирано со другите групи (24 – 28, 29 – 32мм).

Присуството на дијабет е асоцирано со полоши исходи по перкутани коронарни интервенции со голи и обложени стентови (162,163). Во студијата на (151) пациентите со дијабет и подолги стентирања од 32мм имаа повисок MACE и повисоки компоненти на MACE како смрт, TLR, TVR и стент тромбоза споредено со другите групи (24 – 28, 29 – 32мм) но разликата не беше статистички значајна ($p>0,05$).

1.8 Крварење - дефинирање

Напредокот во антиромботичната терапија, заедно со раната и навремена интервенција, ги редуцираше инциденцата на повторни исхемични настани и смртноста кај пациентите со акутни коронарни синдроми (164-167). Меѓутоа, комбинацијата на различни лекови вклучувајќи го аспирирот, инхибитори на тромбоцити и директни тромбински инхибитори како и порастот на примената на инвазивните процедури, исто така се асоцирани и со зголемен ризик од крварења.

Компликациите како резултат на крварењата пак се асоцирани со несакани настани како миокарден инфаркт, мозочен удар, стент тромбоза и смрт кај пациентите кои подлегнале на перкутана коронарна интервенција (168-173), како и во милето на долготрајната антиромботична профилакса (174,175). Значи, балансот помеѓу против – исхемичните бенефити наспроти ризикот од крварење заради антиромботичната терапија и интервенциите, е од огромно значење со потреба од пронаоѓање на нови терапевтски пристапи и менаџирање на пациентите. Резултатите од претходно објавените рандомизирани студии кои споредуваат ефекти од антиромботични терапии укажуваат дека намалувањето на крваречките настани е асоцирано со подолго преживување на пациентите (176,177).

Бидејќи превенцијата на мајорни крварења може да претставува важен чекор во подобрување на исходите преку балансирање на безбедноста и ефикасноста на актуелната терапија, крваречките настани систематично се препознаени како важен краен исход во процената на безбедноста на лековите во тек на рандомизирани студии, и претставува важен елемент во евалуацијата на новите лекови и терапевтски стратегии (178). За разлика од исхемичните клинички настани како срцева смрт, срцев инфаркт и стент тромбоза, за кои постои генерален консензус за крајните исходи (179,180), актуелно постојат многу хетерогени дефиниции за исходите при крварењата.

2. МОТИВ (искуствата кај нас)

Перкутаните интервенции и имплантации на стентови претставуваат рутинска пракса во лекувањето на сигнификантната коронарна артериска болест. При тоа се користат различни дизајни на стентови. Во последната декада се повеќе студии ја испитуваат безбедноста и ефикасноста на полимерот како компонента која има свое влијание. Иако дизајниран како пасивен елемент, праксата покажува дека и тој има значај во безбедноста и ефикасноста на Стентот како целина.

На Балканот во рутинската пракса се користат најразлични дизајни на Стентови. Недостасуваат студии кои ќе ја дообјаснат безбедноста и ефикасноста на стентовите во однос на полимерот како засебен фактор.

3. ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Следење на безбедноста и ефикасноста на стент обложен со лек без полимерен носач компариран со стент обложен со лек нанесен на полимерен носач при перкутани коронарни интервенции.
2. Одредување на композитниот скор од Мајорни Срцеви Несакани Случувања (Major Adverse Cardiac Events – MACE) и споредба кај двете групи.
3. Одредување на Стент тромбоза и споредување кај двете групи.
4. Споредба на ин-стент рестенозата како детерминанта на ефикасноста кај двата типа стентови.
5. Следења на крварења, ангина пекторис срцева слабост и навики кај целата стентирана популација.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1 Дизајн: Студијата беше клиничка, лонгитудинална, рандомизирана и моноцентрична.

4.2 Испитувана популација:

Во тек на 6 месечно вклучување на пациенти во студијата, 200 пациенти со потреба од перкутана коронарна интервенција со Стент беа соодветни на критериумите и ја започнаа студијата. Од нив кај 100 пациенти беа употребени Xiense стентови со полимерен носач на имуносупресивниот лек (PBS) стентови, додека останатите 100 пациенти имаа имплантирани стентови каде имуносупресивниот лек беше директно нанесен во посебни “резервоари - микропори” на нишките на стентот, тоа е групата на бесполимерните (PFS) - Yukon стентови. Рандомизацијата беше правена по успешно минување на лезијата со коронарна жица. Преку компјутерска алатка беше генерирана рандомизациона низа. Резултатите генерирани беа ставени во затворени пликови кои се отвараа при процедурата за избор на тип на стент од двете испитувани групи стентови. Регрутацијата и изведбата на студијата се изврши во Специјализирана болница за кардиологија ИНТЕРМЕД - Приштина.

4.3 Вклучувачки критериуми:

Пациенти над 18 години со Акутен Коронарен Синдром (АКС) дефиниран според упатствата на Европското Кардиолошко Здружение (181):

Пациенти со акутна градна болка и перзистентна (>20 мин.) ST – сегмент елевација.

Оваа состојба се означува како АКС со ST сегмент елевација и претставува одраз на тотална коронарна оклузија. Најголемиот број пациенти од ова развиваат ST сегмент елевирани миокарден инфаркт (STEMI).

Пациенти со акутна градна болка без перзистентна ST – сегмент елевација.

ЕКГ промените вклучуваат транзиторна ST – сегмент елевација, перзистентна или транзиторна ST – сегмент депресија, инверзија на Т – брановите или псевдо-нормализација на Т брановите или ЕКГ-то може да биде нормално. Клиничкиот спектар на non-ST елевираниот АКС (NSTE-ACS) може да варира од пациенти без симптоми при прием до индивидуи со присутна исхемија, електрична или хемодинамска нестабилност или кардиак арест.

Потпишана информативна согласност

4.4 Исклучувачки критериуми:

- Состојби на хиперкоагулабилност на крвта.
- Хеморагична дијатеза.

- Малигна болест
- Проценет краток животен век.
- Бремени жени или доилки.
- Жени со потенцијал за раѓање, кои не се согласуваат да ја контролираат можноста за забременување.
- Планирана операција во периодот на следење.
- Потреба од два и повеќе стентови

Период на вклучување: 6 месеци.

4.5 Следење:

По интервенцијата следењето се одвиваше во период од 9 месеци. Пациентите беа повикани на прва контрола 30 дена по интервенцијата. Следните контакти на 6 и 9 месеци беа воспоставени со пациентите телефонски. Следењето беше прекинато во случај на смрт, промена на тераписки режим заради ниска комплијанса на пациентот или друго заболување, недостапност на пациентот. Следењето беше продолжено доколку кај пациентот беше интервенирано во друга установа. Податоците од следењето примарно беа внесувани во формулари (Слика 4), од каде беа генерирани податоците во дата база.

Лекување:

Пациентите со потреба од стент беа третираны со соодветен стент според ангиографската процена на должината на лезијата и дебелината на крвниот сад. Кај еден пациент беа употребен стент од полимерни (PBS) стентови - Xiense, или од бесполимерните (PFS)- Yukon стент. Од двата типа стентови беа достапни сите димензии.

По коронарната интервенција беше започнато со антиагрегациона терапија со clopidogrel 600мг, а потоа 75 мг-ден во траење од 1 година. Останати лекови како Ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори (ACE), бета блокери, статини и други лекови, беа препишувани според потребите.

Податоци:

Во првичната обработка на историјата на пациентот беа вклучени следните параметри:

- Демографски карактеристики: пол, возраст, статус на активен пушач, тежина
- Ризик фактори: присуство на ДМ, хиперлипидемија, ХТА
- Податоци во однос на интервениран крвен сад, должина и ширина на лезија, односно должина и ширина на стент

Во тек на следењето дополнително беа земани податоци во однос на :

- Консултативните прегледи направени во кардиолошки и вон кардиолошки установи
- Смрт во домашни услови и други установи, причини за смрт
- Промени во навиките
- Прекин на пушење
- Промена во телесна тежина
- Еректилна дисфункција
- Крварења (182)

Тип
Локализација
Трансфузии
Интервенции
Промена во DAPT (антиагрегациона) терапија
Смрт предизвикана од крварење

- Ангина пекторис класификација (183)
- Срцева слабост класификација (183)

Стратификација на крварењето според Academic Research Consortium , (2011) (182)

Тип 0: без доказ за крварење

Тип 1:

крварење кое не е значајно и му предизвикува потреба од медицинска помош на пациентот или хоспитализација. Примери вклучуваат модринки, хематоми, епистакси, хемороидални крварења. Може да доведат до прекин на терапијата со DAPT.

Тип 2:

секое крварење поради кое пациентот ќе побара медицинска помош, а не може да биде вброено во тип 3 и тип 4 или тип 5. Овој тип на крварење побарува обврзно дијагностички мерки, хоспитализација или помош од медицински лице. Помошта во хоспитална установа се врши со запирање на крварењето со перкутан притисок или интервентна процедура, со прекин на лекувањето со DAPT. Терапијата вклучува витамин К, протамин, локални тромбогени модулатори и слично како прекина на антиромботичната терапија. Поради крварењето пациентот е подложен на проверка на хематокрит, хемоглобин, ендоскопија, компјутерско снимање и друго. Овие процедури се прават во или вон хоспитална установа и може да доведат и до пролонгирана хоспитализација.

Тип 3:

клинички, лабораториски, со дијагностика докажани крварења:

Тип 3а:

секоја примена трансфузија

Пад на хемоглобин повеќе од 3 а помалку од 5g/dl. Се очекува со едно пакување на еритроцити да се зголеми хемоглобинот за 1 g/L.

Тип 3б

Пад на хемоглобин повеќе од 5g/dl. Се очекува со едно пакување на еритроцити да се зголеми хемоглобинот за 1 g/L.

Кардијална тампонада

Потреба од хируршко запирање на крварењето

Потреба од вазоактивни супстанции

Тип 3с

Интракранијална хеморагија

Интраокуларно крварење со компромитација на видот

Тип 4:

Крварење поврзано со коронарно премостување (CABG)

Периоперативно интракранијално крварење во тек на 48 часа

Реооперација со стернотомија заради внатрешно крварење

Повеќе од 2 литри секрет од интубациона сонда за 24 часа

Трансфузија повеќе од единици на крв за 48 часа

Тип 5:

фатално крварење

Тоа е крварење кое претставува директна причина за смрт без друга препознатлива и директна причина за смртта

Тип 5а

Клинички крварењето е причина за смрт но не е докажано со дијагностика

Тип 5б

Директно видно фатално крварење

Фатално крварење локализирано интракранијално, гастроинтестинално, ретроперитонеално, пулмонално, перикардијално, урогенитално, или друго.

Конзорциумот предлага следење на пациентите кои се интервенирани со PCI во тек на 7, 30 дена и барем на крај на студијата.

Слика 4. Формулар за следење на пациентите

ФОРМУЛАР ЗА ПРОЦЕНА НА СОСТОЈБАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО ЕДЕН И ДЕВЕТ МЕСЕЦИ ОД ИНТЕРВЕНЦИЈАТА ВО ТЕК НА СЛЕДЕЊЕТО									
1	Иницијали	Мат. број	возраст	пол		Податоци да – анамнеза не – хетероанам.		Интервенција дата	Месец од следењето
				м	ж	да	не		
2	Кардиолошка консултација					Дата:			
	ангинозни тегоби		хоспитализација		интервенција		смрт		
	Да	не	да	не	да	не	да	не	
3	Не-кардиолошка консултација					Дата:			
	причина:		хоспитализација		интервенција		смрт		
			да	не	да	не	да	не	
4	Смрт вон болница причина:		Дата:		Интервенција лекар		симптоми:		
					да	не			
5	Еректилна дисфункција <i>de novo</i>								
	Да	не							
	Еректилна дисфункција влошување								
	Да	не							
6	Прекин на пушење		Намаување на број на цигари			Де ново пушач		непушач	
	Да	не	да	не	да	не	да	не	
7	Телесна тежина		Зголемена над 3Кг		Намалена над 3 Кг		Без промена		
			Да	не	да	не	да		

8		Тип на крварење *							
a	Тип 0	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
б	Тип 1	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
в	Тип 2	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
г	Тип 3	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
д	Тип 4	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
ѓ	Тип 5	локација		Интервенција		Трансфузија		Прекин на терапија	
		да	не		Да	не	да	не	да
9		АНГИНА – КРИТЕРИУМИ ЗА КЛАСИФИКАЦИЈА**							
0	Нема симптоми							да	не
I	Само при најголем напор, ретко со нагла болка							да	не
II	При долготрајно одење, на угорница особено по оброк или на ладно време, по качување на повеќе од два -три спрата							да	не
III	По краткотрајно одење, по качување на неколку скалила							да	не
IV	При секоја секојдневна активност, дури и при мирување							да	не

10	СРЦЕВА СЛАБОСТ – НУНА КЛАСИФИКАЦИЈА***		
I	Нема симптоми при вообичаена физичка активност	да	не
II	Диспнеа само при помал напор, лесно ги играничува активностите	да	не
III	Диспнеа при најмал напор, силно ограничување на активности	да	не
IV	Диспнеа при секоја активност, дури и при мирување	да	не

*Стандардизирана дефиниција според Mehran et al. Standardized bleeding definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation.2011;123:2736-47

** Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:5223

*** Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:5223

4.6 Дефинирање на исходи:

Безбедност корелирана од страна на стентот е во голем дел временски зависна. При стабилна коронарна болест, се смета дека несаканите случувања во првите 30 дена од имплантацијата генерално се поврзани со процедурата. Атеросклерозата претставува прогресивна болест па доцнежните збиднувања колку покасно се јаваат толку повеќе претставуваат интеракција помеѓу прогресијата на болеста како и влијание на имплантантот – стентот.

Кај пациенти со акутен коронарен синдром во првите 30 дена постои исклучително голема интеракција помеѓу болеста, процедурата и имплантантот па значително тешко е да се издиференцира поединечното влијание на несаканите случувања.

Ефикасност од страна на стентот претставува степенот на редукција на стенозата која го нарушува крвотокот. Иницијално преку структурни механизми а подоцна со презервирање на луминалниот дијаметар преку инхибиција на неоинтималната хиперплазија. Квантификацијата/мерењето се обавува преку потребата за:

а) TLR е дефинирана како секоја миокардна исхемија која доведува до повторна PCI на таргет лезијата или хируршко премостување.

б) Реваскуларизација на целен крвен сад (TVR) е секоја повторна Перкутана коронарна Интервенција (PCI) или Коронарно премостување (CABG), за било кој сегмент од коронарната артерија под, над и на постоечката целна лезија, вклучително и гранките и е клинички индицирана.

Пациент ориентиран (глобални) кардиоваскуларни исходи:

Вклучуваат вкупна смртност, миокарден инфаркт и повторни реваскуларизациони процедури. Исходите го рефлектираат комплексниот соодносот меѓу перформансите на стентот, реваскуларизационата стратегија, секундарната превенција и состојбата на пациентот. Временски следено ова ја дефинира благосостојбата на пациентот изразена преку функционалната состојба и квалитетот на животот, но не влијае на појавата на миокарден инфаркт, стапката на морталитет.

а) Кардијалната смрт е дефинирана како секој смртен исход од акутна кардијална причина, поврзана со процедурата, без сведок и од непозната причина. Смртта се класифицира како кардијална или некардијална според болнички испис, посмртница и дојава од матичен лекар или роднини.

Кардијална смрт се дефинира како смрт заради: акутен МИ, кардијална тампонада, аритмија или абнормалност во спроведувањето, мозочен удар за време или по процедурата доколку се поврзува со процедурата, смрт предизвикана од компликации од процедурата, вклучувајќи и крварење, реакција на трансфузија, хируршка интервенција со премостување, или било која смрт кога не може да се исклучи срцева причина.

б) Миокарден инфаркт е дефиниран како МИ со присутен Q забец, нови патолошки Q запки во >2 последователни одводи, МИ без присутен забец, пери-процедурален МИ, СК > 2x над реф. вредност со позитивен ниво на СК-МВ или тропонин или СК-МВ > 3x реф. вредност

в) Реваскуларизација на целната лезија TLR (Target lesion revascularisation) е дефинирана како секоја миокардна исхемија 5мм проксимално, во самиот стент и 5мм дистално од стентот, која доведува до повторна PCI на таргет лезијата или хируршко премостување

г) Реваскуларизација на целен крвен сад (TVR) е секоја повторна Перкутана коронарна Интервенција (PCI) или Коронарно премостување (CABG), за било кој сегмент од коронарната артерија под, над и на постоечката целна лезија, вклучително и гранките и е клинички индицирана

Стент тромбозите се дефинирани според критериумите на Академскиот истражувачки конзорциум од 2007г.(184) како дефинитивна или веројатна стент тромбоза (DST, PST), каде рана DST и PST се настанатите во првите 30 дена додека доцна DST и PST се настанатите тромбози во периодот од 30-ти ден до 12 месец.

Композитен исход

Комбинацијата од индивидуални исходи овозможува дополнителна статистичка сила за детектирање на значајни разлики помеѓу тераписките пристапи:

- Стент ориентиран композитен скор на Мајорни Срцеви Несакани Случувања - (Major Adverse Cardiac Event - MACE) кој се состои од три компоненти (Кардијална смрт (CD), Миокарден инфаркт (MI) кој не може со сигурност да се каже дека е од друг крвен сад, и Клинички индицирана реваскуларизација на целниот крвен сад (TVR).

Испораки:

Разлика во инциденца на MACE, кардијален и вкупен морталитет, како и акутна, субакутна и доцна стент тромбоза кај Стентови со и без полимер.**

Разлики во стапка на несакани настани кај двата вида стентови.

Секундарна анализа на ризик стратификација според дијабет, должина и големина на лезија, STEMI**, LAD****.

**STEMI – СТ сегмент елевација миокарден инфаркт

****LAD– лева предна десцендентна коронарна артерија.

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА:

Статистичката анализа се изведе со статистички компјутерски пакет Standard statistical package (SPSS for Windows version 17). Предмет на ова истражување беше евалуација на ефикасноста и безбедноста на различните стентови зависно полимерот, во компарација на девет месеци.

Групите на третирани лезии со полимерен и безполимерен стент беа споредливи по број, пол, возраст и кардиоваскуларни ризик фактори како и ангиографски карактеристики. Континуираните варијабли се претставени како средни вредности со стандардна девијација и се компарирани со Student-ов *t*-test или Wilcoxon-rank-sum test. Категориските варијабли се претставени како броеви и пропорции (%) и компарирани со Fisher exact test. Преживувањето е претставено со методата на Kaplan-Meier и параметрите на преживување и кардиоваскуларен и вкупен морталитет се споредени со Cox-пропорционалниот хазард модел за да се пресметаат ризиците (HR) со 95% интервал на доверба (CI) за бесполимерните Стентови наспроти Стентовите кои поседуваат полимер. Ризик факторите за стент тромбозата и останатите мајорни срцеви настани се обработени со предиктивна регресиона анализа во униваријантен и мултиваријантен модел. *P* ќе се смета за значајно при поголема вредност од 0.05 ($P < 0.05$).

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1 Општи податоци на популацијата

Во студијата по скрининг од 6 месеци вклучени се 200 пациенти од Специјализирана Болница Приштина кај кои се третирали 200 лезии и понатаму следени во рок од 9 месеци.

Клиничкиот проток на пациенти (Слика 5), се прикажа со губиток на три пациенти во следењето поради неможност да се оствари контакт, и двајца пациенти кои се преселени во друга земја и не доставиле информации. Немаше пациенти изјаснети дека се повлекуваат од студијата или своеволно ја прекинале терапијата. Вкупниот губиток на пациенти по рандомизацијата изнесуваше 3%. Бројот на пациенти кои го завршија следењето и врз кои се извршени анализите на резултати изнесуваше по 97 во двете групи.

Слика 5. Клинички проток на пациентите во тек на 9 месечното следење.



Од вкупниот број на пациенти 18% беа жени, додека 82% беа мажи (Табела 1). Возраста кај мажите беше значајно помала и повеќето мажи беа веќе во петтата декада од животот додека жените во шестата. Според застапеноста на дијабетес и дебелината, жените се прикажаа со значајно поголем процент.

Хипертензијата, хиперлипидемијата и присуството пак на пушење беа одлика на машката популација во висока застапеност над 70% и значајно повисоки стапки во однос на жените.

Во однос на ангиографските карактеристики на интервенираните лезии, полот не влијаеше значајно врз должината и дијаметарот на крвниот сад. Повеќесадовната болест беше гранично повисока кај женскиот пол.

Табела 1. Полови разлики на основните демографски и ангиографски карактеристики.

Ризик фактор	жени N=35	мажи N=159	p
возраст (години)	61.00±11.29	55.23±11.04	0.006
Дијабет (%)	14 (40%)	40 (25%)	0.006
Хипертензија (%)	18 (51.4%)	128 (80%)	0.001
ИТМ (Кг/м ²) > 25 (%)	30 (86%)	45 (33%)	0.0035
Хиперлипидемија (%)	18(51%)	120 (80%)	0.006
Повеќесадовна болест (%)	10 (29%)	31 (20%)	0.075
пушачи (%)	17 (49%)	113 (71%)	0.016
Долги лезии	15 (43%)	74 (46%)	0.713
Лезија со мал дијаметар	7 (20%)	23 (14%)	0.440

ИТМ – индекс на телесна маса

Поделба по групи според видот на стентот

Лезиите беа поделени во PBS и PFS група. Групите не се разликуваа по пол, возраст, процентуална застапеност на дијабетес, хипертензија, пушачи и хиперлипидемија. Во групата PFS вклучени беа 97 стентирања а кај PBS групата 97 стентирања. На Табела 2 се дадени основните карактеристики на групите.

Табела 2. Основни демографски карактеристики на популацијата

карактеристика	PFS (Yukon=97) N=97	PBS (Xience=97) N=97	p
Возраст (години)	57.03±10.63	55.51±11.88	0.286
Мажи (%)	80 (82%)	79 (81%)	0.999
Дијабетес (%)	28 (28%)	26(27%)	0.873
Пушачи (%)	61(63%)	69 (72%)	0.220
Хипертензија (%)	74(76%)	72 (74%)	0.868
Хиперлипидемија (%)	66(68%)	72(75%)	0.339

Во однос на анализираните лезии во однос на должината одредени како подолги односно пократки од 19 мм, потоа дијаметар на крвниот сад над и под 2.75мм, не беа најдени статистички значајни разлики за двете групи (Табела 3). Повеќесадовната болест беше подеднакво застапена во двете групи.

Табела 3. Базични ангиографски карактеристики

Карактеристика	PFS N=97	PBS N=97	p
Долги лезии над 19 mm (%)	48 (49%)	41(42%)	0.387
Лезија на мал крвен сад (дијаметар под 2.75мм) (%)	19 (20%)	11 (11%)	0.082
Повеќесадовна болест (%)	19 (20)	22 (23)	0.725

6.2 Примарни исходи по 30 дена следење

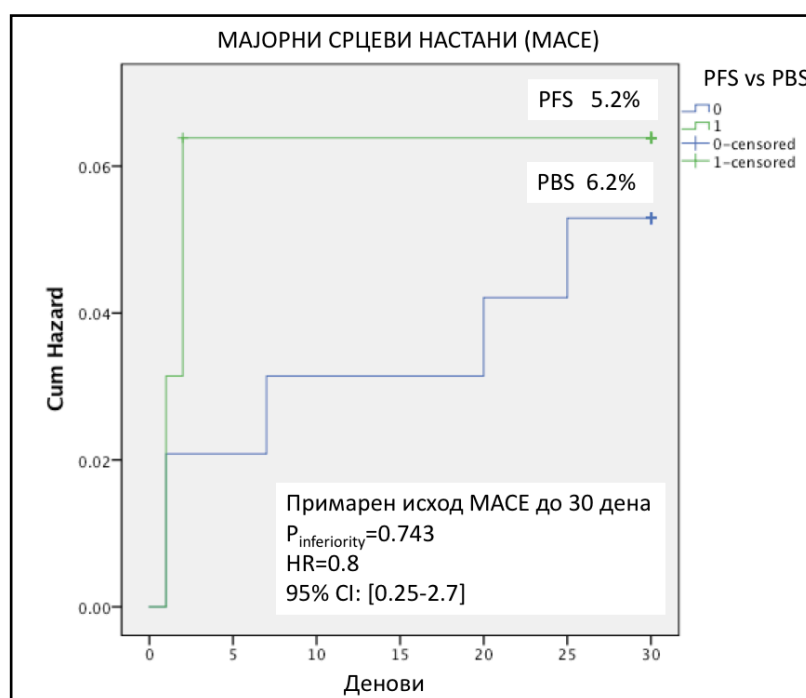
Примарниот исход MACE беше одреден како скор од застапеноста на миокардниот инфаркт (MI), срцева смрт (CD) и реваскуларизација на целниот крвен сад (TVR). Застапеноста на MI, CD и TVR не се разликуваа во двете групи. MACE композитниот скор во првите 30 дена се движеше од 5.2% во групата стентирани лезии со стентови без полимер, додека во групата на стентови со

полимер од 6.2%. Разликата за MACE не беше значајна (5.2% vs 6.2%, p=0.743).
Табела 4.

Табела 4. Примарен исход MACE по 30 дена од следење

Исход	PFS (Yukon=97)	PBS (Xience=97)	p
MI (%)	4 (4.1)	4 (4.1)	1.0
CD (%)	2 (2.1)	1 (1)	0.659
TVR (%)	4 (4.1)	4 (4.1)	1.0
MACE (%)	5(5.2)	6(6.2)	0.743

Со Cox-пропорционалниот модел и Kaplan-Meier кривата ги споредивме ризиците за преживување односно MACE скорот во двете групи. Ризикот од мајорни срцеви несакани случувања не се разликуваше во двете групи, односно за стентовите без полимер добивме non-inferiority значајност од p=0.743 (Графикон 1).



Графикон 1. Мајорни срцеви настани прикажани со Kaplan Meier криви на преживување

Во групата со PFS дефинитивната стент тромбоза (Табела 5) не беше значајно повисока од групата PBS (2% vs. 4%, $p=0.286$). Раната дефинитивна тромбоза беше повисока во PBS групата, додека за субакутната немаше разлика. Веројатната тромбоза беше почеста кај групата стентови со полимер, но разликата не достигна значајност.

Табела 5. Секундарен исход - Стент тромбоза (ST)

ST	PFS (Yukon=97) N=97	PBS (Xience=97) N=97	p
DST – од 0-30 ден(%)	2 (2)	4 (4)	0.286
Акутна –на ден 0 (%)	0 (0)	3(3)	0.025
Субакутна од 1-30ден(%)	2(2)	1 (1)	0.60
PST од 0-30 ден (%)	1 (2)	1(1)	1
акутна на ден 0 (%)	0 (0)	0 (0)	1
субакутна од 1-30ден (%)	1(1)	1 (1)	1

Каде DST е дефинитивна, додека PST е веројатна стент тромбоза. Акутна тромбоза подразбира време од 24 часа, додека субакутна од втор до 30 ден.

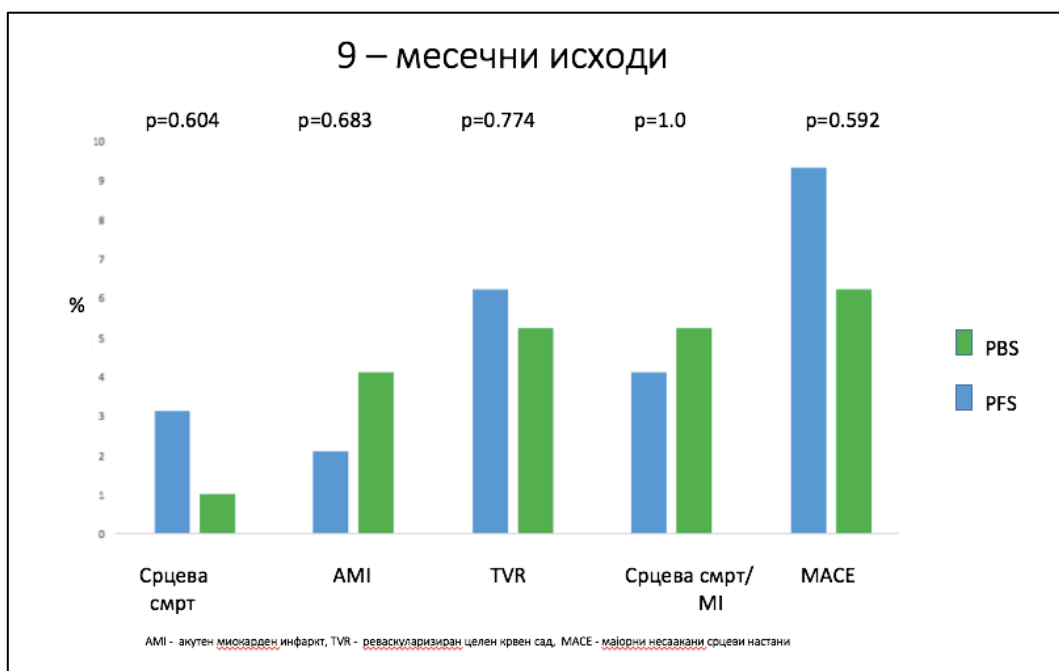
6.3 Доцни исходи – 9 месечно следење

Во тек на следењето во двете групи се починати по 4 пациенти што изнесува по 4% од секоја група (Табела 6) односно 8 пациенти или 4% од целата популација од 194 пациенти. Во групата на PBS се случија 5 (5%) миокардни инфаркти, TVR беше изведена во 5%, додека вкупниот примарен исход MACE беше 6%. Во групата на PFS добиени се слични резултати со вкупен MACE 9%, што е претставено на График 2.

Табела 6. Примарен исход MACE по 9 месеци

Исход	PFS N=97	PBS N=97	p
MI (%)	6 (6.1)	5 (5.1)	0.683
CD (%)	4 (4.1)	4 (4.1)	1
TVR (%)	6 (6.1)	5 (5.1)	0.886
MACE (%)	9 (9.3)	6 (6.2)	0.592

График 2. 9 месечни исходи кај следената популација



На График 3 е претставен исходот TLR. Овој настан во групата на безполимерни стентови е појавен во 2.1% што не беше статистички различно од 1% на настани забележен кај полимерните стентови.

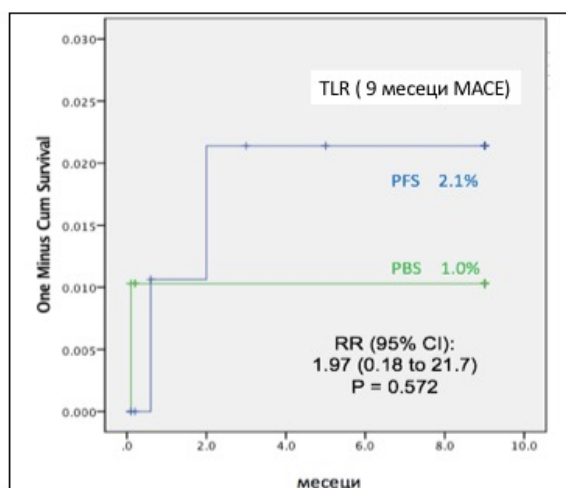


График 3 Исходот TLR во тек на 9 месеци

На График 4 е претставен исходот TVR. Овој настан во групата на безполимерни стентови е појавен во 6.1% што не беше статистички различно од 5.1% на настани забележен кај полимерните стентови.

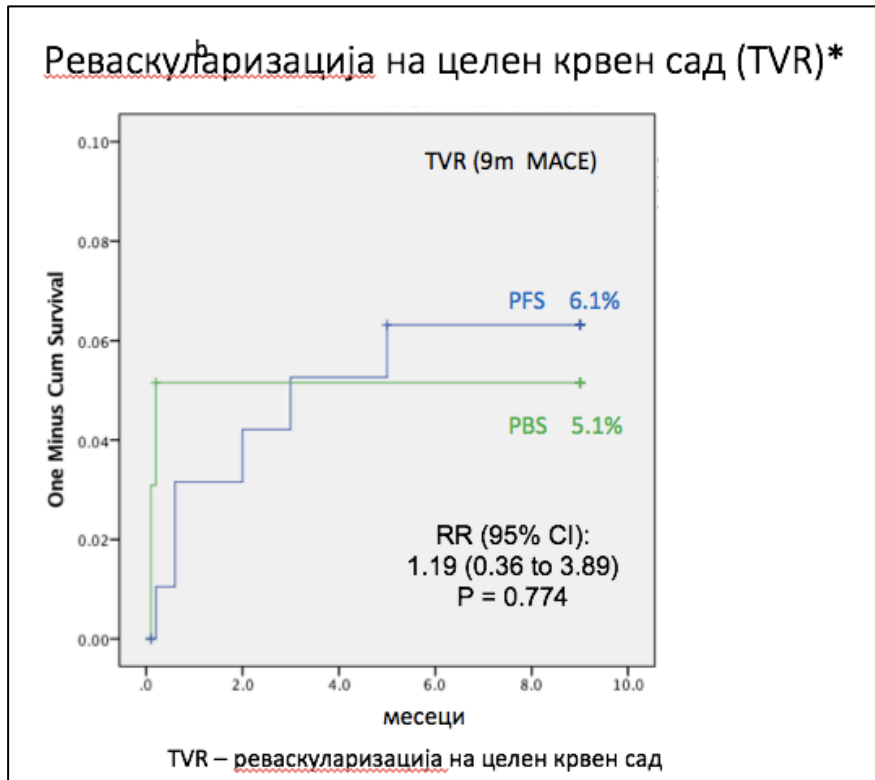


График 4 Исходот TVR во тек на 9 месеци

Стент тромбозата во студијата на 9 месеци се појави како исход во 4% кај стентовите со полимер и во 2% кај стентовите без полимер. Исходот не беше статистички различен кај двете групи на пациенти (График 5).

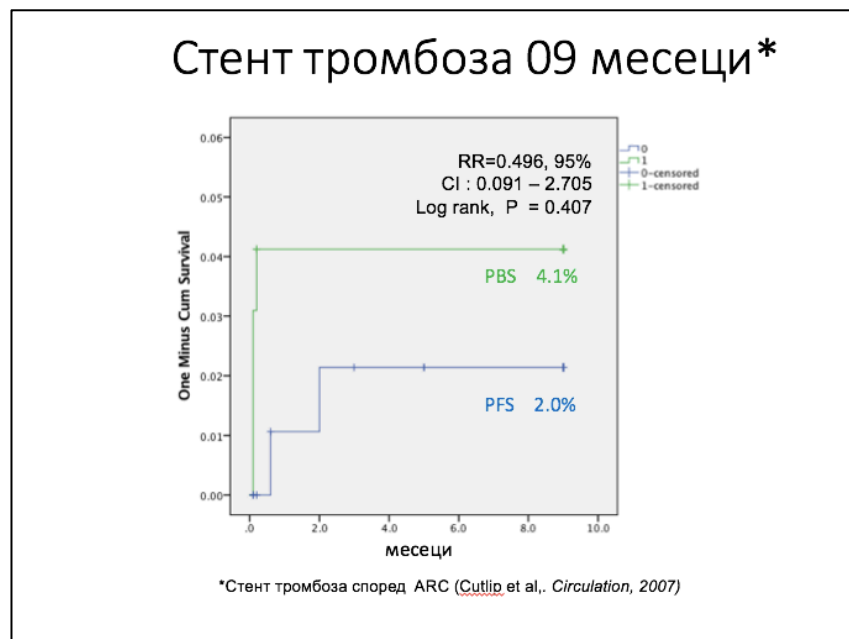


График 5 Исход Стент тромбоза во тек на 9 месеци

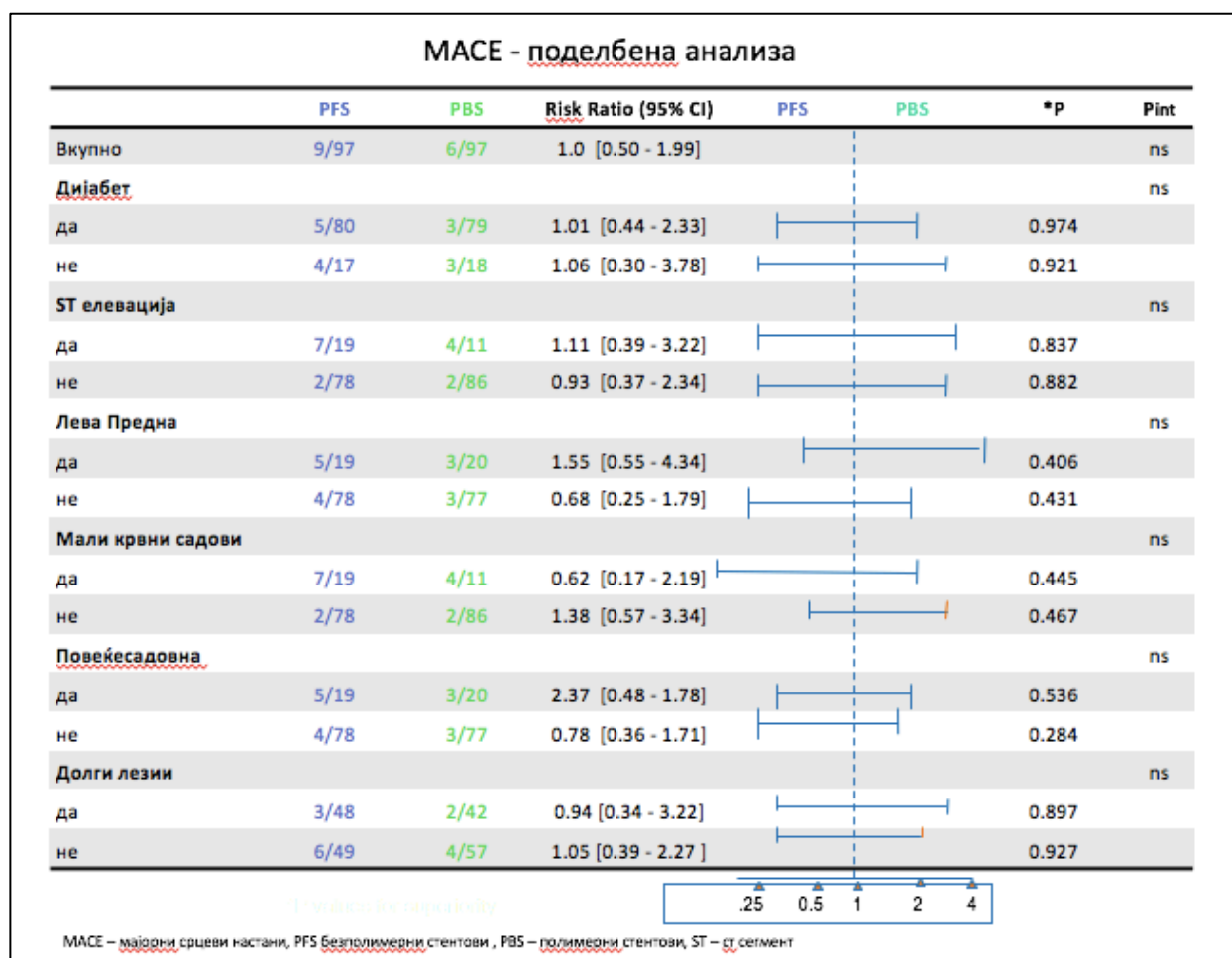
Поделбена анализа за 9 месечни исходи МСНС

За 9 месечното следење на пациентите во однос на примарниот исход МСНС, изведена беше градуелна компаративна анализа на двата стента, вкрстено за секоја поединечна варијабла.

Во анализата беа вклучени како ризик фактори дијабетот, ST елевацијата, лезија на лева предна коронарна артерија, крви садови со мал дијаметар, долги лезии и повеќесадовна болест.

Во крајниот модел, за ниту една од варијаблите не беше најдена статистичка разлика меѓу двата типови на стент, не фаворизирајќи при тоа ниту еден од нив во присуство на поединечните ризик фактори, прикажано на График 6.

График 6. Поделбена анализа за 9 месечен примарен исход MACE



6.4 Следење на безбедност

Во тек на следењето 30% од интервенираните пациенти консултираа во кардиолошки установи, од кои во 15% беа изведени интервентни процедури и хоспитализации. Пациентите кои консултирале во вон кардиолошки институции биле поттикнати од различни симптоми како дијареја, хипертензија, хипотензија, гастроинтестинално крварење и цереброваскуларен инзулт. Две лица се починати во домашни услови под слика на мозочна смрт, за што семејствата консултирале лекар (График 7).



График 7. Консултативни прегледи за време на следењето.

Крварења

Во текот на следењето од 9 месеци, кај двете групи на пациенти застапеноста на крварењата е прикажана на Табела 7. Висок процент од пациентите (>75%) не искусиле никаков вид на крварење, додека во групата на полимерни стентови 22 пациенти односно 21% имале некаков вид на крварење, додека од групата на полимерни тој процент изнесуваше 20%. Застапеноста на различните типови на крварење според стандардната дефиниција, беше подеднаква и тоа во најголем процент се работеше за крварења од типот 1 и тоа околу 20% во двете групи, додека останатите типови беа со многу помала застапеност до 1%.

Табела 7. Разлики во пријавени крварења кај двете групи на пациенти

крварење	Без полимерни N=97	Полимерни N=97	p
тип 0	76 (78 %)	78 (80 %)	0.686
Тип 1	20 (21 %)	17 (17 %)	0.265
Тип 2	0 (0 %)	0 (0 %)	0.900
Тип 3	1 (1 %)	1 (1 %)	0.699
Тип 4	0 (0 %)	0 (0 %)	0.889
Тип 5	0 (0 %)	1 (1 %)	0.568

Во однос на локализацијата на крварењата кај тип 1, резултатите се прикажани на Табела 8. Во најголем број на случаи беа пријавени модринки по телото и гингивални крварења, во помал број крварење од нос и други поединечни локализации.

Табела 8. Локализации на крварења при тип 1 кај двете групи

Тип 1	Без полимерни N=20 (21%)	Полимерни 17 (17 %)
модрица	5	4
Епистака	1	3
хемороиди	1	0
Гингивално крварење	6	7
Друго (бричење, коњуктивално, коитално крварење)	7	3

Крварењата од типот 3 и типот 5 беа подеднакво застапени во двете групи со тоа што само во еден случај е регистрирано цербероваскуларно крварење кај без полимерните стентови додека во групата на полимерни стентови тоа беа окуларно и гастроинтестинално крварење (Табела 9).

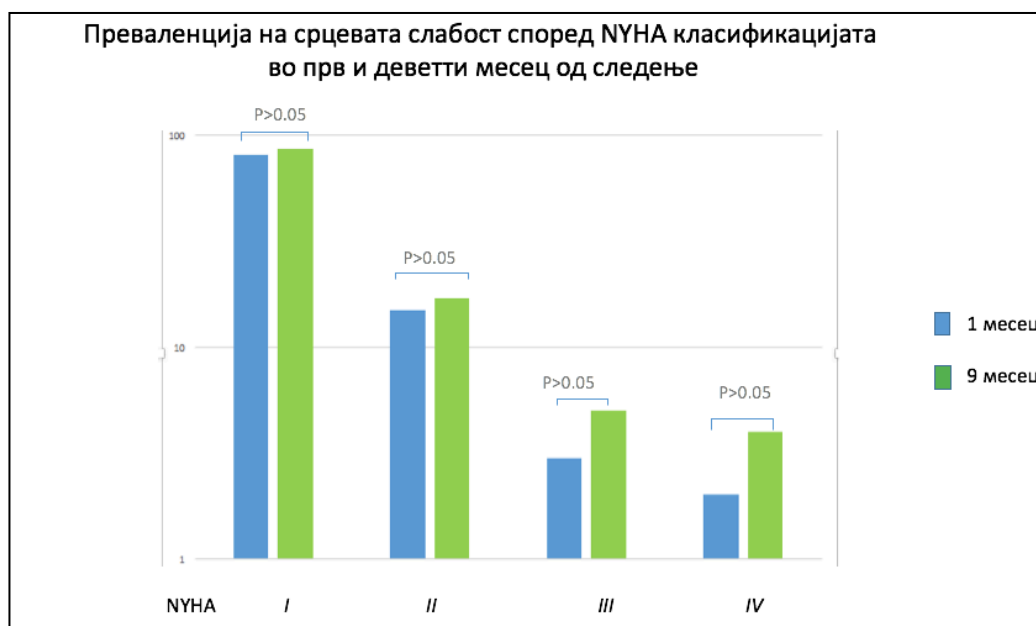
Табела 9. Пријавени локализацији за тип 3 и тип 5 крварења.

крварење	локализација	Без полимерни	Полимерни
Тип 3	ЦВИ	1	0
	окуларно	0	1
Тип 5	ГИТ	0	1

Преваленција и тренд на срцевата слабост и ангина пекторис во тек на следењето

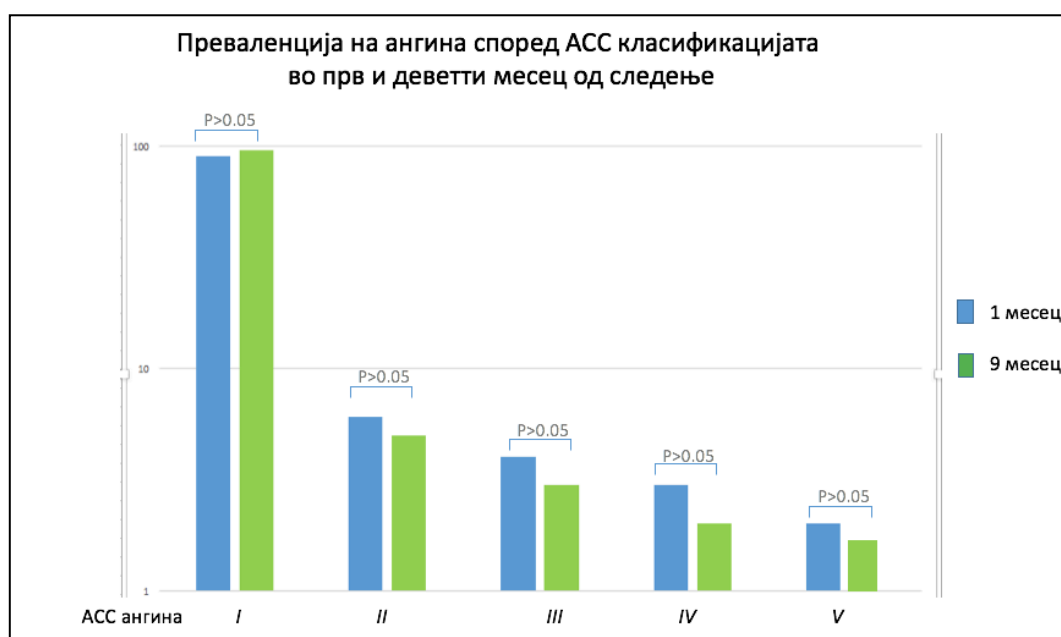
На График 8 е прикажана застапеноста на срцевата слабост според NYHA класификацијата во првиот и деветтиот месец од следењето. Процентуално во двете одредувања, најзастапена над 85% е класата еден, класата два е застапена со околу 15%, додека класата три и четири се застапени под 5%. Во двете мерења на еден и девет месеци не е најдена разлика во застапеноста на срцевата слабост според групите на класификација.

График 8. Преваленција на срцева слабост според NYHA класификацијата, во тек на девет месечно следење



На График 9 е прикажана преваленцијата на ангина пекторис според групна класификација, во првиот и деветтиот месец од следењето. Процентуално во двете одредувања ангината е најзастапена во прва класа кај повеќе од 90% пациенти, додека останатите класи се со помала застапеност од 10%. Во двете мерења по првиот и деветтиот месец не е најдена разлика во застапеноста на поединечните класи.

График 9. Преваленција на ангина пекторис класификацијата, во тек на девет месечно следење

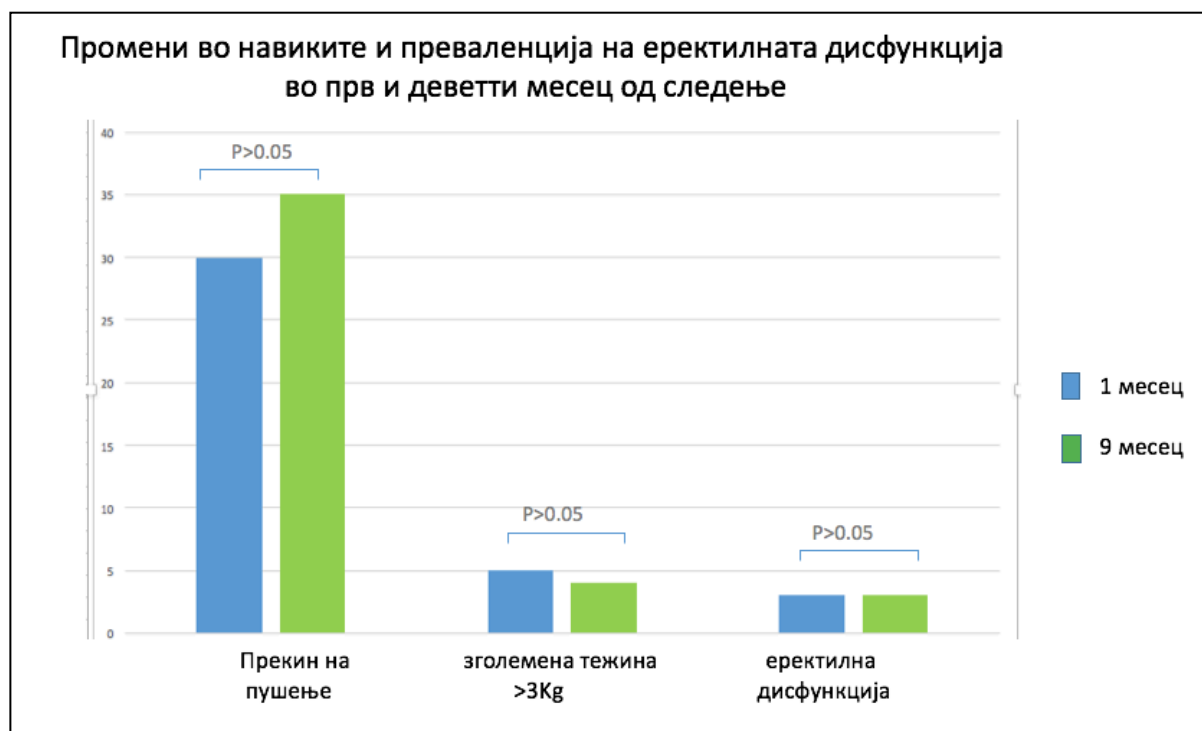


Промени во навиките и други исходи

На График 10 е прикажана промената на навиките и еректилната дисфункција во првиот и деветтиот месец од следењето. Процентуално во двете одредувања, пушењето е прекинато во 30% од пациентите по еден месец но во деветтиот месец не е најдена статистички значајна разлика со бројот на пушачи.

Во 5% од пациентите е најдена зголемена телесна тежина над 3 Кг по првиот месец и тој процент не е променет значајно по двете месеци. Еректилната дисфункција била присутна во 2.5% од пациентите по еден месец следење, без промена по 9 месеци

График 10. Промената на навиките и еректилната дисфункција во првиот и деветтиот месец од следењето



6.5 Предиктивна анализа на клиничките исходи

На Табела 10 се прикажани предикторите на дефинитивната стент тромбоза во тек на 9 месечното следење.

Во униваријантната анализа од клиничките состојби срцевата слабост и акутниот миокарден инфаркт беа значајно асоцирани со стент тромбозата за разлика од присуството на понапреден стадиум на ангина пекторис (CCS ангина III/IV).

Во однос на демографските податоци како и ризик фактори, полот и возраста не беа асоцирани со почеста стент тромбоза за што не беше случај со пушењето.

Пациентите кои пушат имаа значајно повисоки стапки на стент тромбоза. Од ризик факторите, дијабетот во оваа анализа не беше асоциран со зголемување на ризикот од стент тромбоза како и претходна PCI или AIM, но не и историја на CABG.

Од ангиографските карактеристики интервенцијата врз крвни садови со помал дијаметар како и кај подолгите лезии од 18mm беше влошувачки фактор за појава на тромбоза, додека ова не беше случај за повеќесадовната болест. Употребата на дополнителен спасителен стент како клиничка состојба значајно ја предизвикува стент тромбозата.

Кај пациентите кои ја прекинале DAPT терапијата помалку од 30 дена, анализата покажа значајно зголемување на ризикот од тромбоза.

Присуството на полимер не покажа значајна предиктивност за стент тромбозата.

Табела 10. β - Коэффициенти на регресија во униваријатна анализа за дефинитивна стент тромбоза по 9 месеци

предиктор	Стандардизиран коэффициент β	p
Возраст над 65год	0.117	ns
Женски пол	0.014	ns
Пушење	0.178	0.056
Дијабетес мелитус	0.023	ns
Хипертензија	0.078	ns
Хиперлипидемија	0.178	0.086
Срцева слабост	0.235	0.01
Претходен САВГ	0.209	0.059
Претходен РСІ	0.009	ns
Претходен АМІ	0.014	ns
АМІ	0.271	0.001
Спасителен стент	0.199	0.05
Повеќесадовна болест	0.332	0.002
ССС ангина III/IV	0.025	ns
дијаметар < 2.75 mm	0.217	0.01
Долги лезии > 18mm	0.198	0.059
Прекин на ДАРТ <30ден	0.377	0.037
Прекин на ДАРТ >30ден	0.016	ns
Полимерен стент	0.098	ns

На Табела 11 се прикажани предикторите на дефинитивната CD/MI во тек на 9 месечното следење.

Во униваријантната анализа од клиничките состојби срцевата слабост и акутниот миокарден инфаркт како и понапреден стадиум на ангина пекторис (ССС ангина III/IV) беа значајно асоцирани со CD/MI.

Во однос на демографските податоци како и ризик фактори, женскиот пол и понапреднатата возраст значајно ги зголемуваат шансите за CD/MI, не беше случај со пушењето.

Од ризик факторите, дијабетот во оваа анализа беше асоциран со зголемување на ризик од CD/MI, како и претходна САВГ или АИМ, но не и истораја на РСІ. Од ангиографските карактеристики интервенцијата врз подолгите лезии од 18mm како и кај повеќесадовната болест беа влошувачки фактор за појава на CD/MI, додека ова не беше случај за лезии со помал дијаметар. Употребата на дополнителен спасителен стент како клиничка состојба значајно ја предизвикува појавата на исходот.

Присуството на полимер не покажа значајна предиктивност за CD/MI настаните.

Кај пациентите кои ја прекинале ДАРТ терапијата под 30 дена, анализата покажа значајно зголемување на ризикот од CD/MI.

Табела 11. В - Коэффициенти на регресија во униваријатна анализа за CD/MI по 9 месеци

предиктор	Стандардизиран коэффициент В	р
Возраст над 65год	0.217	0.02
Женски пол	0.314	0.005
Пушење	0.078	ns
Дијабетес мелитус	0.323	0.007
Хипертензија	0.068	ns
Хиперлипидемија	0.078	ns
Срцева слабост	0.298	0.001
Претходен CABG	0.311	0.004
Претходен PCI	0.032	ns
Претходен AMI	0.414	0.007
AMI	0.233	0.006
Спасителен стент	0.269	0.037
Повеќесадовна болест	0.312	0.001
ССS ангина III/IV	0.311	0.002
дијаметар < 2.75 mm	0.017	ns
Долги лезии > 18mm	0.238	0.005
Прекин на DAPT <30ден	0.077	ns
Прекин на DAPT >30ден	0.006	ns
Полимерен стент	0.066	ns

На Табела 12 се прикажани предикторите на TLR во тек на 9 месечното следење. Во униваријантната анализа од клиничките состојби срцевата слабост и акутниот миокарден инфаркт беа значајно асоцирани со TLR за разлика од присуството на понапреден стадиум на ангина пекторис (ССS ангина III/IV).

Во однос на демографските податоци како и ризик фактори, полот и возраста не беа асоцирани со почеста TLR за што не беше случај со пушењето. Пациентите кои пушат имаа значајно повисоки стапки на TLR.

Од ризик факторите, дијабетот во оваа анализа беше асоциран со зголемување на ризикот од TLR како и претходна CABG или PCI, но не и историја на AIM. Од ангиографските карактеристики интервенцијата врз крвни садови со помал дијаметар како и кај повеќесадовната болест беа влошувачки фактор за потреба од TLR, додека ова не беше случај за подолгите лезии од 18mm. Употребата на дополнителен спасителен стент како клиничка состојба значајно ја предизвикува појавата на исходот TLR. Присуството на полимер не покажа значајна предиктивност за TLR настаните. Кај пациентите кои ја прекинале DAPT терапијата, анализата не покажа значајно зголемување на ризикот за потреба од TLR.

Табела 12. β - Коефициенти на регресија во униваријатна анализа за TLR по 9 месеци

предиктор	Стандардизиран коэффициент β	p
Возраст над 65год	0.071	ns
Женски пол	-0.014	ns
Пушење	0.114	0.069
Дијабетес мелитус	0.347	0.009
Хипертензија	-0.055	ns
Хиперлипидемија	0.078	ns
Срцева слабост	0.018	ns
Претходен CABG	0.211	0.007
Претходен AMI	0.017	ns
Претходен PCI	0.209	0.002
AMI	0.033	ns
Спасителен стент	0.233	0.045
Повеќесадовна болест	0.376	0.005
CCS ангина III/IV	- 0.011	ns
дијаметар < 2.75 mm	0.317	0.006
Долги лезии > 18mm	-0.011	ns
Прекин на DAPT <30ден	0.007	ns
Прекин на DAPT >30ден	-0.013	ns
Полимерен стент	0.100	ns

Резултатите од мултиваријантната анализа на најмоќните предиктори за исходите во тек на 9 месечното следење се прикажани на Табела 13.

Кај пациентите кои ја прекинале терапијата со DAPT ризикот од стент тромбоза се зголеми 4.6 пати, за долгите лезии ризикот се зголемува 1.28 пати. Овие два предиктори како независни ги исклучија останатите ризик фактори крајниот модел. Во однос на CD/MI исходот, жените се прикажаа како поризични од мажите. Дијабетот и претходниот AIM се причина за еднократно зголемување на ризикот од овој исход.

Ангиографските подолгите интревенирани лезии како и повеќесадовната болест доведуваат до појава на CD/MI независно од другите фактори.

Во однос на исходот потреба од TLR, како најмоќни предиктори се издвоија историја на претходен PCI, CABG, како и интервенции врз крвни садови со помал дијаметар, при повеќесадовна болест и дијабет. За претходна историја на PCI и CABG ризикот се зголемува над 1.5 пати.

Табела 13. Мултиваријантна анализа на предиктори на исходите по 9 месеци

исход	Мултиваријантен предиктор	HR (95% CI)	p
Дефинитивна стент тромбоза	Прекин на DAPT <30ден	4.63 (2.64 – 17.63)	0.0007
	Долги лезии > 18mm	1.28 (1.14 – 1.56)	0.0003
CD/MI	Женски пол	1.44 (1.19 – 1.97)	0.004
	Дијабетес мелитус	1.39 (1.06 – 1.64)	0.0001
	Долги лезии > 18mm	1.10 (1.06 – 1.27)	0.0004
	Претходен AIM	1.40 (1.21 – 1.67)	0.0002
	Повеќесадовна болест	1.39 (1.10 – 1.97)	0.0007
TLR	Претходен PCI	1.60 (1.29 – 2.34)	0.006
	Претходен CABG	1.80 (1.30 – 2.07)	0.004
	дијаметар < 2.75 mm	1.30 (1.16 – 1.47)	0.006
	Повеќесадовна болест	1.30 (1.16 – 1.47)	0.002
	Дијабетес мелитус	1.36 (1.22 – 1.77)	0.0001

7. ДИСКУСИЈА

Во 2013 година направена е предиктивна анализа на трендот на употреба на различните видови на стентови присутни на пазарот. Во тој период најголема е пазарната партиципација на DES стентовите, додека помала е употребата на BES стентовите. Биоресорптивните стентови се наоѓаат на сам зачеток на користење со многу ниска пазарна застапеност. Поради убедителни резултати во почетните студии и екстремно ветувачки концепт на овие стентови, предиктивната анализа донесена за 2017 година покажала нивно проектирано користење во над 40% од стентирањата, воглавно на сметка на DES (График 11). Публикувањето на неочекувано полоши резултати доведе до повлекување на светските препораки за нивното користење и пазарна ситуација која се реплицира со резултати од 2013 (185).

FIGURE 1. ACTUAL AND ESTIMATED USE OF CORONARY STENTS (2010-2017)

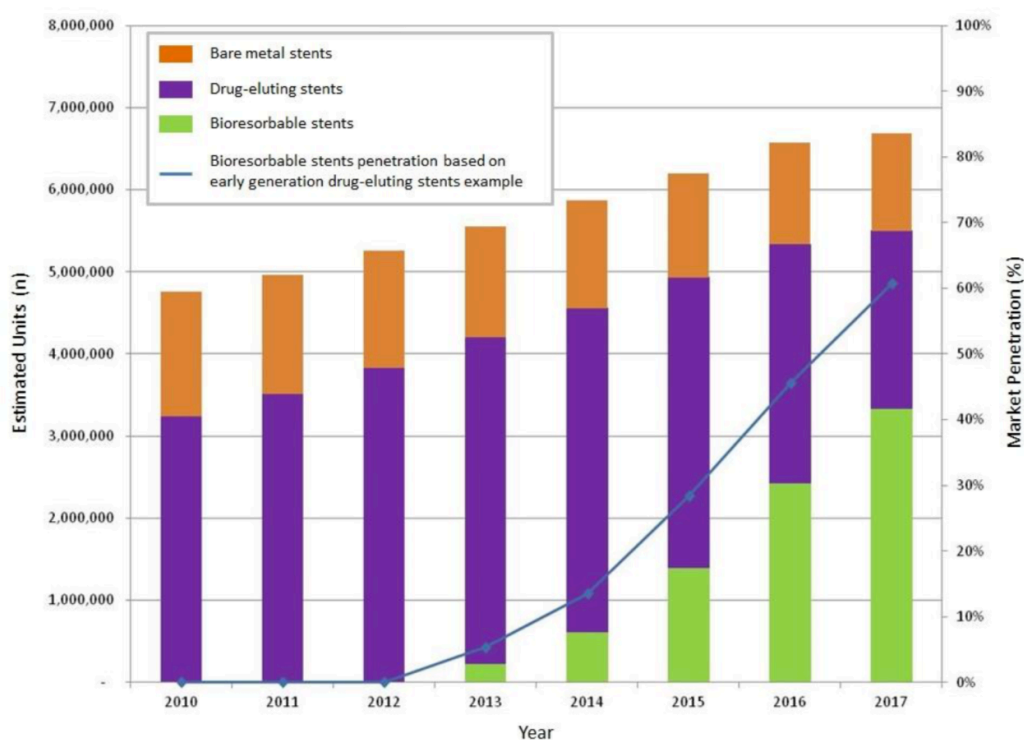


График 11. Актуелни и предиктивни трендови во потрошувачка на различни коронарни дизајни на стентови (2010/2017): BMS портокалови, DES виолетови, Биоресорптивни – зелени

Систематски преглед на студии кои ги испитувале клиничките исходи на 9-12 месеци на пациентите со коронарна болест и стентирање од 2014 година (186) покажа дека значајно подобри резултати се постигнати со DES во однос на BES. Новите второ генерациjsки стентови обложени со лек, покажаа уште подобри резултати во исходите. Исходите на нашите пациенти се компарабилни за вкупна смртност, миокарден инфаркт, TLR, и стент тромбоза со резултатите за новите DES стентови (График 12).

FIGURE 5. SYSTEMATIC REVIEW RESULTS: CLINICAL OUTCOMES AT 9-12 MONTHS - MEDIAN RATES PER 100 PERSON YEARS

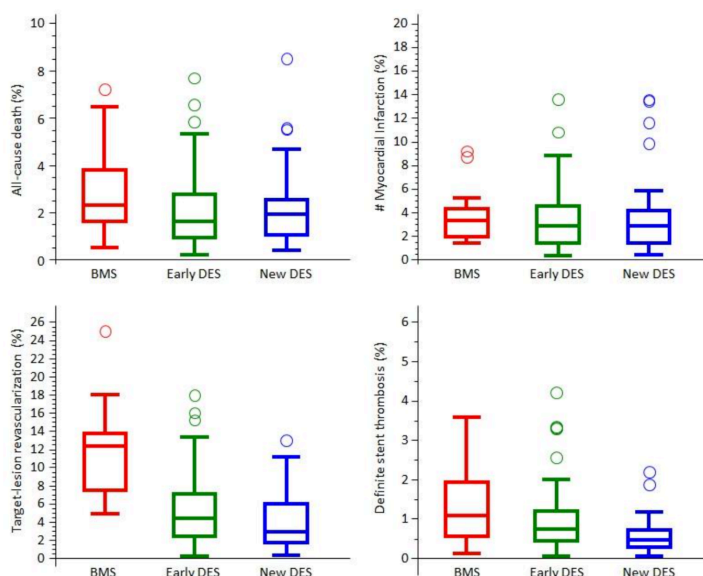


График 12. Клинички исходи на 9-12 месеци кај пациенти со коронарна болест и стентирање – систематски преглед

Податоците на библиометричките анализи произлегуваат од 7,790 публикувани студии во периодот 1986 – 2013 година. Од анализата на објавени автори и земји, најмногу објавени студии се од Соединетите Американски Држави, Германија и некои европски земји. Скоро и да нема публикувани податоци од Балканските земји (График 13). Ваквата реална состојба беше мотивот за нашето истражување.

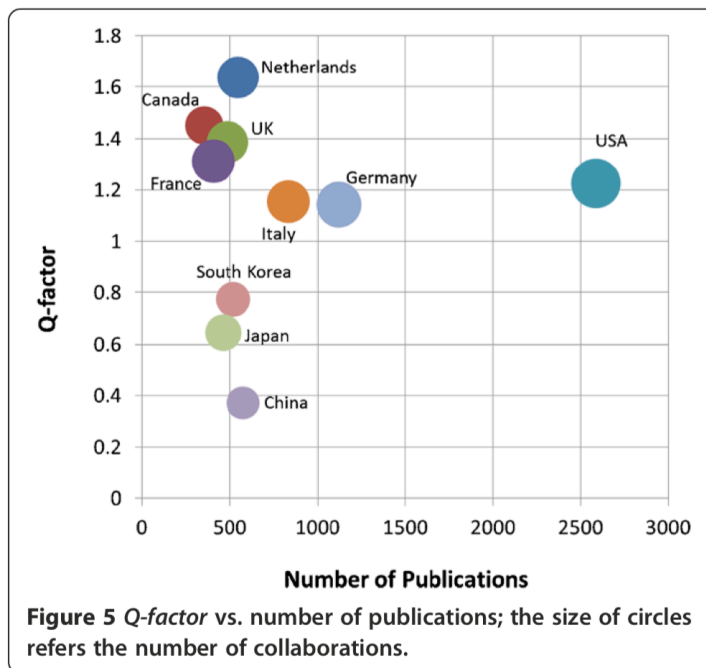


График 13. Број на публикации за стентови во различни земји

Коронарното стентирање е третман од избор за пациенти кои имаат потреба за коронарна ангиопластика. Присутен е значителен развој во дизајнот на стент платформите, кое доведува до редуција на ин-стент рестенозата. Новите генерации на ДЕС имаат скоро занемарлива стапка на ин-стент рестеноза и комбинирани со двојна антиагрегациона терапија и оптимално имплантирање стапката на инфаркти е уште помала. Има повеќе студии во тек кои ги евалуираат новите стент платформи, антипролиферативни лекови, нови полимерни, безполимерни стентови како и биоресорптивни стентови (187). Резултатите за ин-стент рестенозата, евалуирана преку TLR, во нашата студија покажаа приближни резултати односно до 2%.

7.1 Основни карактеристики и ризик фактори кај испитуваната популација

Во нашата студија повеќе беше застапен машкиот пол на третирани пациенти кое е во согласност со помали регионални студии (188), како и со светските трендови на појава на оваа болест (189). Машката популација се одликува со поголема застапеност на хипертензија, хиперлипидемија и пушење, додека жените имаат повеќе дијабет и повисок индекс на телесна маса ИТМ. Овие податоци корелираат со објавените студии но со значајно повисока стапка на пушење кај обата пола во однос на објавени податоци за западните популации (190).

Во однос на ангиографските карактеристики како должина на лезијата и широчината на крвниот сад, нашите резултати не прикажаа полови разлики, што беше и очекувано. Во однос на повеќе садовната болест, истата беше почеста кај женскиот пол, но статистичката разлика не беше значајна. Оваа гранична разлика може да се објасни со присуството на повисока зачестеност на Дијабетот како и повисокиот ИТМ кај женскиот пол.

Застапеноста на ризик факторите кај двете групи на пациенти третирани со стентови без и со полимер не се разликуваат статистички. Рандомизацијата во однос на видот на стентот зависно присуство односно отсуство на полимер, не влијаеше врз евидентна разлика помеѓу различните лезии според ангиографските карактеристики.

7.2 Примарни исходи по 30 дена следење

Примарните исходи кај полимерниот стент како миокарден инфаркт, кардијална смрт и ревакуларизација на целниот крвен сад до 30 дена се движеа во проценти од 4.1, 1.0 и 4.1, со вкупен компонентен скор за МАЦЕ од 6.2%. Студијата на Kiatchoosakuno од 2017 година обработува 400 елективни пациенти и прикажува податоци за примарните исходи кои се повисоки, што оди во прилог на поголем ризик кај акутните коронарни лезии обработени кај нашите пациенти. Имено резултатите за миокарден инфаркт, кардијална смрт и ревакуларизација на целниот крвен сад до 30 дена се прикажани во проценти од 0.5, 1.0 и 1.2, со вкупен компонентен скор за МАЦЕ од 2.2% (191). Студија која ги испитува истите исходи на акутни коронарни лезии публикува резултати со блиски исходи на нашите резултати што укажува на значајот на ризичната популација како фактор, при употреба на истиот стент (192).

Во споредбата на примарните исходи на двата типа на стентови не најдовме разлики за поединечните ниту композитниот скор за следење од 30 дена преку Kaplan-Meier кривите. Ризикот од мајорните срцеви настани според Cox регресионата анализа не е различен во двете групи односно бесполимерните

стентови не се покажаа како инфериорни ($P=0.743$), што корелира со податоци од литературата. (97)

Во однос на дефинитивната стент тромбоза до 30 дена, истата не беше значајно повисока во групата на PFS ($p=0.286$). Раната дефинитивна стент тромбоза беше повисока во PBS групата, додека за субакутната немаше разлика. Веројатната тромбоза беше почеста кај групата стентови без полимер но разликата не достигна значајност. Во досега објавените трудови полимерите се окарактеризирани како проинфламаторни компоненти. Во студијата за 4 најсовремени полимерни стентови објавена во *Circulation* 2015 година (193), Xience стентот е најмалку проинфламаторен, но оваа нус појава сосема не е до крај изоставена. Начинот на ослободување на антипролиферативниот лек од стентот е математички евалуиран во студијата на McGinty (194). Беспolyмерните стентови се обид за елиминирање на проинфламаторната компонента и може да ја објасни почестата рана стент тромбоза кај полимерните стентови во нашата студија.

7.3 Доцни исходи – 9 месечно следење

Вкупниот морталитет во 9 месечното следење изнесува 4% од целата популација. Од досега објавените студии за морталитетот кај пациенти со акутен инфаркт со и без СТ сегмент елевација, се издвојува успехот на француската интервентна кардиологија која успеа да го намали морталитетот кај пациенти со реперфузија од 17% на 4.8% во период од 1994 до 2017 година (195). Процентуалната застапеност на морталитетот како во целата популација така и во двете групи на стентови во нашето истражување покажа исти вредности од по 4%.

Во однос на примарниот исход МСНС во двете групи на стентови не се разликуваше значајно ($p=0.592$). Доколку ги анализираме поединечно исходите на миокарден инфаркт, кардијална смрт и ревакуларизација на целен крвен сад, процентите на застапеност се повисоки во однос на студиите кои објавиле резултати кај елективни случаи (6.1% *v.s* 0.1%, 4.1% *v.s* 0.7%, 6.1% *v.s* 1.6%, последователно) (191). Во студија за пациенти третирани при акутни коронарни лезии процентите на срцеви настани се слични со оние кои ги добивме кај нашите пациенти (192).

Ефикасното реставрирање на луменот на интервенираниот крвен сад го следвме преку исходот на ревакуларизација на целниот крвен сад (TLR). Во 9 месечното следење нашите резултати покажаа слична ефикасност на стентовите со и без полимер односно исход до 2% во двете групи. Оваа процентуална застапеност за целата интервенирана популација е слична и на оние објавени во литературата (192). Релативниот ризик за појава на TLR кај групата без полимер изнесуваше 1.97 со интервал на доверба 0.18-21.7 и статистички беше незначаен. Беспolyмерниот стент не се прикажа како инфериорен во однос на полимерниот со оваа анализа.

Стент тромбоза – 9 месечно следење

Во 9 месечното следење вкупната стент тромбоза се појави како исход во 4% кај стентовите со полимер и во 2 % кај стентовите без полимер. Исходот не беше статистички различен кај двете групи на пациенти, според методата на Kaplan Meier. Cox – регресионата анализа за исходот стент тромбоза не покажа статистички значајна асоцираност со присуството на полимерот. Сепак оваа разлика иако статистички незначајна е клинички препознатлива според

проинфламаторниот ефект на полимерот, што е објавено во повеќе студии од кои се издвојува студијата на Otsuka et al од 2015 година (193).

7.4 Поделбена анализа за 9 месечни исходи МАСЕ

Анализа на примарниот исход МАСЕ во зависност од ризик факторите кај двата вида на стентови беше изведена вкрстено за секоја варијабла поединечно. Иследувањата на дијабетот, ST елевацијата, лезија на лева предна коронарна артерија, крви садови со мал дијаметар, долги лезии и повеќесадовна болест. Во крајниот модел, за ниту една од варијаблите не беше најдена статистичка разлика меѓу двата типови на стент, не фаворизирајќи при тоа ниту еден од нив во присуство на поединечните ризик фактори.

Врз основа на сознанија здобиени од *in vitro* и *in vivo* елементарни анимални и хумани студии, се добива впечаток дека кај дијабетичарите поадекватен избор на стент би бил полимерниот со оглед на подобра супресија на рестенозата. Од друга страна, кај пациентите кои имаат потреба од поагресивна антиагрегациона и антикоагулантна терапија, без полимерните стентови ќе бидат подобра опција за третман. За да докажат вакви суптилни разлики во исходи со големо клиничко значење, потребни се студии на многу поголеми таргет популации. Специјализирана студија која обработува ваков пристап е (196). Во однос на бифуркациони лезии и потреба од апликација на две ниво на метал со прекривање на стентови, во нашата студија не се правени испитувања. Кај таквиот пристап на стентирање доаѓа до израз отежнато и комплетно невозможно ендотелизирање, како и на одредени места зголемена ендотелна хиперплазија, а на места отсутна ендотелизација. Операторот проценува за адекватност на стентот кој ќе го примени, односно најчесто тоа е полимерен стент. Оттука произлегува и потребата од индивидуалниот пристап за употреба на најадекватен стент според актуелната лезија, нејзините ангиографски карактеристики, калцификација на крвниот сад, ризик факторите и потребата од антиагрегациона и антикоагулациона терапија. Со последната објава на Компас студијата во септември 2017 год на 24 824 пациенти за третман на пациенти каде (197) освен антиагрегациона терапија се вклучува и орална антикоагулантна терапија уште повеќе доаѓа до израз потребата од производство и примена на стентови кои подобро ендотелизираат каде потребата од двојна антиагрегациона терапија е пократка.

7.5 Следење на безбедност

Следењето на нашите пациенти беше изведено со цел да се утврди безбедноста на постапките во врска со третманот со двата вида на стентови. Со оглед на високата стапка од 70% пациенти без потреба од медицинска консултација, можеме да заклучиме за постигната висока безбедност на процедурите и интервенциите. Ова подразбира следење на проблем кои не се опфатени со мајорни срцеви настани односно примарни и секундарни исходи. Во кардиолошки установи консултираа 30% од пациентите за различни состојби, од кои кај 9 пациенти беше ре интервенирано односно имаше потреба од хоспитализација. Пациентите кои консултирале во вон кардиолошки институции биле поттикнати од различни симптоми како дијареја, хипертензија, хипотензија, гастроинтестинално крварење и цереброваскуларен инзулт.

Крварење - важност на крварењето како краен исход

Крварењата како компликации се случуваат во 1% до 10% при третман со PCI (198-200). Овој широк опсег на измерената инциденца е резултат на повеќе фактори како што се демографските карактеристики на пациентите, конкомитантната терапија, навремено пријавување на настаните и начин на дефинирање. Без разлика на типот на дефинирање неколку студии пријавија пораст на ризикот за рани и доцни компликации (198,200) вклучувајќи ја и смртта, не фатален инфаркт (169), мозочен инзулт (170), како и стент тромбоза (172). Точните механизми кои се во основа на овие компликации не се сигурно познати, но може да бидат причина прекин на терапијата кај пациентите кои имаат компликација крварење (201,202), директен ефект на крвната трансфузија користена како терапија за крварењето (200,203), или поголема преваленција на коморбидитети кај пациентите кои крварат (201), како и влошувачкиот ефект на самата анемија (204).

Поврзаноста помеѓу крварењето со морбидитетот и морталитетот е потценета на што укажува и фактот дека стратегиите за намалено крварење носат подолготрајно преживување на пациентите. Оттука, крварењето станува чест и важен безбедносен краен исход на пациентите.

Податоците во однос на несакани настани со крварења не беа нотирани кај над 75% пациенти во двете групи на стентирани пациенти. Овој податок укажува на висока мотивираност на пациентите за придржување на медикаментозниот третман и режим како и комплијансата кон истражувањето. Во најголем случај од нотираните крварења според класификацијата (204), биле од тип 1 и тоа до 20% кај пациентите стентирани со полимерен и 17% кај пациенти стентирани со безполимерен стент. Статистичка разлика не е најдена, што корелира со податоци од литература (205) Истата стапка се должи на истиот терапевтски режим со антиагрегациона терапија. Самиот стент не влијае врз крварење, но доколку заради поголема тромбогеност на стентот постои поголема потреба од антиагрегациона терапија, ќе дојде до експресија на овие несакани настани. Колку и да се минорни овие настани, го нарушуваат квалитетот на живот на пациентот и според тоа заслужуваат внимание. Од групата на крварења тип 3 и 5 инциденца изнесуваше 0.5% во двете групи. Ова е сепак висок процент кој претставува мотив за пронаоѓање на дизајни на стентови со подобра ендотелизација, помала тромбогеност и потреба од антиагрегациона терапија.

Преваленција и тренд на срцевата слабост и ангина пекторис по ПКИ

Направивме истражување во однос на трендот на срцевата слабост, односно влошување кон повисоките класи според NYHA класификацијата споредувајќи ги пациентите во првиот и деветтиот месец од следењето. Процентуално во двете одредувања, најзастапена над 85% е класата еден, класата два е застапена со околу 15%, додека класата три и четири се застапени под 5%. Во двете мерења на еден и девет месеци не е најдена разлика во застапеноста на срцевата слабост според групите на класификација. Објавената студија за пациенти во Франција укажуваат на слични резултати и искуства на пациентите (195). Главни чинители на срцева слабост кај пациенти со STEMI и non STEMI ќе бидат делегирани од успешноста на третманот и интервенцијата односно што пораното реставрирање на коронарниот проток во засегнатата артерија. За очекување е заздравувањето да трае 4-6 недели по што пациентите треба да влезат

во стабилна клиничка состојба со стабилизација на срцевата слабост во еден од стадиумите според NYHA. Подобрување или понатамошно влошување би се очекувало доколку дојде до компликација како појава на повторен инфаркт, дополнителна ревакуларизација кај пациенти со повеќесадовна болест или влошување при прогресија на повеќе-садовната коронарна болест. Се разбира како фактор се јавува и адекватноста на клиничкото следење во здравствените институции, а особено кај пациенти со срцева слабост. Со адекватен третман преку титрирање на диуретската терапија, долго-делувачка вазодилататорна коронарна терапија, кардиотонична терапија како и давање медикаменти за презервација со комплетна RAS блокада. Титрирањето на терапијата е значајно зависно и од ефикасноста на матичните служби. Во нашава студија пациентите покажаа висок степен на комплијанса кон терапијата и следењето, на што се одраз и овие резултати за континуитет односно без влошување на процентуалната застапеност на НИНА групите по 1 и 9 месеци кај целата испитувана популација.

Процентуално во двете одредувања на класата на ангина во први и деветти месец, најзастапена е првата класа кај повеќе од 90% пациенти, додека останатите класи се со помала застапеност од 10%. Во двете мерења по првиот и деветтиот месец не е најдена разлика во застапеноста на поединечните класи. Овој параметар директно се поврзува со TLR и TVR, бидејќи ангината е директно предизвикана со промени во крвниот сад со потреба од ре интервенција. Искуствата кај нас и во светот се компарабилни и укажуваат на супериорноста на оваа метода во однос на не интервентните метод на лекување на коронарната болест (192).

Промени во навиките и други исходи

Во тек на следењето беа нотирани и одредени навиките на пациентите како пушењето и исхраната, односно телесната тежина. Нашата испитувана популација се одликува со високи стапки на пушење, што е нотирано и во други студии и регистри. (188), како и со светските трендови на појава на оваа болест (189). Исто така и зголемената телесна тежина, особено кај жените е еден од честите ризик фактори на оваа поднебје. Овие ризик фактори ја објаснуваат високата преваленција на кардиоваскуларните болести на испитуваната популација. Стратегијата на лекувањето на нашите пациенти не значеше само интервентно акутно делување, туку и секундарна превенција со евалуација на ризиците и комплијансата на пациентите кон режим на прекин на пушење и намалување на телесната тежина. И покрај сите напори, пациентите покажаа висока мотивација за придржување кон медикаментозниот третман, но по првиот месец од пушењето се откажаа 30% и овој процент не се зголеми до деветтиот месец. Што се однесува до телесната тежина, истата дури и се зголеми по првиот месец, додека во понатамошното следење остана иста. Кај еректилната дисфункција не најдовме разлики односно кај пациентите немаше ниту подобрување ниту влошување на истата, за што има и различни објавени резултати (206-208).

7.6 Предиктори на стент тромбоза

Наглата употреба на првогенерациските стентови беше проследена со впечаток на поголем ризик од доцна стент тромбоза (209-211), што беше и потврдено во неколку подоцнежните рандомизирани студии (212-214). Сепак

вистинските перформанси во однос на стент тромбозата и МАЦЕ исходите беа видени во големата студија на Naidu со XienceV стентот на 8061 пациент следени една година. Демографските, клинички и ангиографски карактеристики беа иследувани со мултиваријантна анализа во однос на стент тромбозата. Во оваа студија 85.6% од пациентите не ја прекинале антиагрегационата терапија за една година. Честотата на несаканите настани изнесувала 0.8% а стент тромбоза, 7.1% кардијална смрт со миокарден инфаркт, 8.9% неуспешност на целен крвен сад и TVR 4.8%. Како независни и најмоќни предиктори на тромбозата се покажале раниот прекин на DAPT, ран прекин на терапијата со DAPT, реналната слабост и должината на стентот. Доцниот прекин на DAPT не ја предиктира стент тромбозата (215). Во нашата студија предикторите на стент тромбозата не се разликуваа од факторите прикажани во студијата на Naidu, освен за пушењето кое се прикажа како предиктор, што може да се објасни со високата преваленција на овој ризик фактор кај нашата популација. Од ангиографските карактеристики, стентирањата на помалите крвни садови во дијаметар се покажаа како по тромбогени. И двата фактори ја изгубија својата значајност во мултиваријантниот модел каде прекилот на DAPT подолгите лезии беа најзначајни предиктори на стент тромбозата. Во однос на исходот крадијална смрт/миокарден инфаркт кај жените, дијабетот, претходен АИМ и повеќесадовната болест ризикот се зголемува 1.4 пати, додека кај подолгите лезии 1.1 пати. Резултатите за предикторите на TLR исто така беа компарабилни со претходната студија. Прикажувајќи ги како поризични пациентите со ДМ, претходни интервенции и инфаркт на коронарни артерии како и помали крвни садови.

8. ЗАКЛУЧОЦИ

- Испитуваната популација на пациенти со потреба од ПКИ се одликува со кардиоваскуларни ризик фактори компарабилни со податоците од литература, но со поголема процентуална застапеност на активни пушачи.
- Девет месечното следење на ефикасноста и безбедноста на бесполимерните и полимерните стентови не покажа значајни разлики. Композитниот скор на мајорни срцеви настани во двете групи не беше различен. Стент тромбозата како маркер на безбедноста се прикажа со компарабилни стапки кај двата вида на стентови
- Кај двата вида на стентови кардиоваскуларните и ангиографските ризик фактори не беа причина за различни резултати
- Кај целата испитувана популација по ПКИ до 9 месеци не настапи влошување на ангина пекторис и срцевата слабост. Комплијансата на пациентите кон терапијата беше висока, но не и во промена на навиките.
- Интервентните кардиолози во иднина ќе имаат на располагање голем вариетет на стентови што ќе им овозможи базирано на докази да практикуваат персонализиран пристап во интервенциите.
- Потрагата по идеален стент продолжува, но веројатно нема да се најде единствен стент кој е погоден за сите пациенти и лезии. Следните истражувања врз генетските особености како што се: ризик профил за рестеноза, тромбоза и склоност кон крварење треба да одговорат на прашањето кој дизајн на стент треба да се употреби.

9. ЛІТЕРАТУРА

1. Gruentzig, A.R., Senning, A., and Siegenthaler, W.E. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301: 61–68
2. De Felice, F., Fiorilli, R., Parma, A. et al. Five-year outcomes in patients with chronic total coronary occlusion treated with drug-eluting vs bare-metal stents: a case-control study. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 945–950
3. Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S. et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 496–501
4. Serruys, P.W., De Jaegere, P., Kiemeneij, F. et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489–495
5. Pourdjabbar, A., Hibbert, B., Simard, T., Ma, X., and O'Brien, E.R. Pathogenesis of neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2011; 11: 30–39
6. Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315–1323
7. Stone, G.W., Ellis, S.G., Cox, D.A. et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 221–231
8. Ross, R. and Glomset, J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1976; 295: 369–377
9. Farb, A., Sangiorgi, G., Carter, A.J. et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999; 99: 44–52
10. Strauss, B.H., Umans, V.A., van Suylen, R.J. et al. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histological results. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1465–1473
11. Anderson, P.G., Bajaj, R.K., Baxley, W.A., and Roubin, G.S. Vascular pathology of balloon-expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 372–381
12. Komatsu, R., Ueda, M., Naruko, T., Kojima, A., and Becker, A.E. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans. Macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation.* 1998; 98: 224–233
13. Van Beusekom, H.M., Whelan, D.M., Hofma, S.H. et al. Long-term endothelial dysfunction is more pronounced after stenting than after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1109–1117
14. Moreno, P.R., Palacios, I.F., Leon, M.N. et al. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 462–466
15. O'Brien, E.R., Alpers, C.E., Stewart, D.K. et al. Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue: implications for antiproliferative therapy. *Circ Res.* 1993; 73: 223–231
16. O'Brien, E.R., Urieli-Shoval, S., Garvin, M.R. et al. Replication in restenotic atherectomy tissue. *Atherosclerosis.* 2000; 152: 117–126
17. Schwartz, S.M., DeBlois, D., and O'Brien, E.R. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res.* 1995; 77: 445–465
18. Pasquinelli, G., Preda, P., Curti, T., D'Addato, M., and Laschi, R. Endothelialization of a new Dacron graft in an experimental model: light microscopy, electron microscopy and immunocytochemistry. *Scanning Microsc.* 1987; 1: 1327–1338
19. Hibbert, B., Olsen, S., and O'Brien, E. Involvement of progenitor cells in vascular repair. *Trends Cardiovas Med.* 2003; 13: 322–326

20. Hibbert, B., Chen, Y.X., and O'Brien, E.R. c-kit-immunopositive vascular progenitor cells populate human coronary in-stent restenosis but not primary atherosclerotic lesions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: H518–H524
21. Ma X., Hibbert, B., White, D., Seymour, R., Whitman, S.C., and O'Brien, E.R. Contribution of recipient-derived cells in allograft neointima formation and the response to stent implantation. *PLoS One.* 2008; 3: e1894
22. Glover, C., Ma, X., Chen, Y.X. et al. Human in-stent restenosis tissue obtained by means of coronary atherectomy consists of an abundant proteoglycan matrix with a paucity of cell proliferation. *Am Heart J.* 2002; 144: 702–709
23. Thyberg, J. and Hultgardh-Nilsson, A. Fibronectin and the basement membrane components laminin and collagen type IV influence the phenotypic properties of subcultured rat aortic smooth muscle cells differently. *Cell Tissue Res.* 1994; 276: 263–271
24. Shiran A., Mintz, G.S., Waksman, R. et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis. An intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1998; 98: 200–203
25. Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 937–948
26. Stone, G.W., Moses, J.W., Ellis, S.G. et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 998–1008
27. Simard, T., Hibbert, B., Chong, A.Y. et al. Unprotected left main coronary artery stenting with zotarolimus (Endeavor) drug-eluting stents. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2012; 80: E15–E22
28. Pourdjabbar, A., Hibbert, B., Simard, T. et al. RACER renal stents for large diameter left main coronary artery intervention. *Int J Cardiol.* 2012; 156: e68–e70
29. Cook, S., Wenaweser, P., Togni, M. et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007; 115: 2426–2434
30. Joner, M., Finn, A.V., Farb, A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 193–202
31. Khouzam, R.N., Shaheen, M., Aziz, R.K., and Ibebuogu, U.N. The important role of inflammatory biomarkers pre and post bare-metal and drug-eluting stent implantation. *Can J Cardiol.* 2012; 28: 700–705
32. Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A. et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?. *Circulation.* 2004; 109: 701–705
33. Finn, A.V., Joner, M., Nakazawa, G. et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007; 115: 2435–2441
34. Hibbert, B., Ma, X., Pourdjabbar, A. et al. Inhibition of endothelial progenitor cell glycogen synthase kinase-3B results in attenuated neointima formation and enhanced re-endothelialization after arterial injury. *Cardiovasc Res.* 2009; 83: 16–23
35. Hill, J.M., Zalos, G., Halcox, J.P. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003; 348: 593–600
36. Healey, J.S. Trifecta or triple threat? the challenge of post-PCI management in patients receiving chronic oral anticoagulant therapy. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 136–138
37. Tanguay, J.F., Bell, A.D., Ackman, M.L. et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 1334–1345
38. Liuzzo, J.P., Ambrose, J.A., and Coppola, J.T. Sirolimus- and taxol-eluting stents differ towards intimal hyperplasia and re-endothelialization. *J Inv Cardiol.* 2005; 17: 497–502
39. Stone, G.W., Ellis, S.G., Colombo, A. et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents: final 5-year analysis from the TAXUS clinical trial program. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 530–542
40. Huang, K.N., Grandi, S.M., Filion, K.B., and Fisenberg, M.J. Late and very late stent thrombosis in patients with second-generation drug-eluting stents. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 1488–1494

41. Joner, M., Nakazawa, G., Finn, A.V. et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 333–342
42. Rittersma, S.Z., De Winter, R.J., Koch, K.T. et al. Impact of strut thickness on late luminal loss after coronary artery stent placement. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 477–480
43. Kim, J.S., Jang, I.K., Kim, J.S. et al. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart.* 2009; 95: 1907–1912
44. Gallo, R., Padurean, A., Jayaraman, T. et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation.* 1999; 99: 2164–2170
45. Sousa, J.E., Costa, M.A., Abizaid, A.C. et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001; 104: 2007–2011
46. Morice, M.C., Serruys, P.W., Eduardo Sousa, J. et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1773–1780
47. Schampaert, E., Cohen, E.A., Schloter, M. et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1110–1115
48. Schofer, J., Schloter, M., Gershlick, A.H. et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003; 362: 1093–1099
49. Moussa, I., Leon, M.B., Baim, D.S. et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlImUS-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation.* 2004; 109: 2273–2278
50. Spaulding, C., Henry, P., Teiger, E. et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1093–1104
51. Axel, D.I., Kunert, W., Goggelmann, C. et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997; 96: 636–645
52. Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K.E. et al. Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003; 107: 38–42
53. Dawkins, K.D., Grube, E., Guagliumi, G. et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2005; 112: 3306–3313
54. Stone, G.W., Ellis, S.G., Cannon, L. et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294: 1215–1223
55. Turco, M.A., Ormiston, J.A., Popma, J.J. et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions. The pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1676–1683
56. Windecker, S., Remondino, A., Eberli, F.R. et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005; 353: 653–662
57. Raber, L., Wohlgend, L., Wigger, M. et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization LATE trial. *Circulation.* 2011; 123: 2819–2828
58. Kastrati, A., Dibra, A., Eberle, S. et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005; 294: 819–825

59. Schomig, A., Dibra, A., Windecker, S. et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1373–1380
60. Somaratne, J.B. and Whitbourn, R.J. TAXUS Element stent system. *Intervent Cardiol.* 2011; 3: 641–648
61. Kereiakes, D.J., Cannon, L.A., Feldman, R.L. et al. Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (prospective evaluation in a randomized trial of the safety and efficacy of the use of the TAXUS element paclitaxel-eluting coronary stent system) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 264–271
62. Cannon, L.A., Kereiakes, D.J., Mann, T. et al. A prospective evaluation of the safety and efficacy of TAXUS Element paclitaxel-eluting coronary stent implantation for the treatment of de novo coronary artery lesions in small vessels: the PERSEUS Small Vessel trial. *EuroIntervention.* 2011; 6: 920–927
63. Kandzari, D.E. Development and performance of the zotarolimus-eluting Endeavor coronary stent. *Expert Rev Med Devices.* 2010; 7: 449–459
64. Nakazawa, G., Finn, A.V., John, M.C., Kolodgie, F.D., and Virmani, R. The significance of preclinical evaluation of sirolimus-, paclitaxel-, and zotarolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2007; 100: S36–S44
65. Meredith, I.T., Ormiston, J., and Whitbourn, R. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine- encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention.* 2005; 1: 157–164
66. Fajadet, J., Wijns, W., Laarman, G.J. et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation.* 2006; 114: 798–806
67. Kandzari, D.E., Leon, M.B., Popma, J.J. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease. a Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2440–2447
68. Kandzari, D.E., Mauri, L., Popma, J.J. et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents: 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (a randomized controlled trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] eluting coronary stent system versus the cypher sirolimus-eluting coronary stent system in de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2011; 4: 543–550
69. Leon, M.B., Mauri, L., Popma, J.J. et al. A randomized comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions. 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 543–554
70. Leon, M.B., Nikolsky, E., Cutlip, D.E. et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 1043–1050
71. Camenzind, E., Wijns, W., Mauri, L. et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 1396–1405
72. Meredith, I.T., Worthley, S., Whitbourn, R. et al. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system. A prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 977–985
73. Serruys, P.W., Silber, S., Garg, S. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010; 363: 136–146
74. Tandjung, K., Basalus, M.W., Sen, H. et al. DURable polymer-based sTent CHallenge of Promus ElemEnt versus ReSolute integrity (DUTCH PEERS): rationale and study design of a randomized multicenter trial in a Dutch all-comers population. *Am Heart J.* 2012; 163: 557–562

75. Schuler W., Sedrani, R., Cottens, S. et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997; 64: 36–42
76. Cole, O.J., Shehata, M., and Rigg, K.M. Effect of SDZ RAD on transplant arteriosclerosis in the rat aortic model. *Trans Proc*. 1998; 30: 2200–2203
77. Grube, E., Sonoda, S., Ikeno, F. et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004; 109: 2168–2171
78. Serruys, P.W. and Wong, A.T. A randomized comparison of a durable polymer everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005; 1: 58–65
79. Serruys, P.W., Ruygrok, P., Neuzner, J. et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006; 2: 286–294
80. Stone, G.W., Midei, M., Newman, W. et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 299: 1903–1913
81. Kedhi, E., Joesoef, K.S., McFadden, E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 201–209
82. Park, K.W., Chae, I.H., Lim, D.S. et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the excellent (efficacy of Xience/Promus versus cypher to reduce late loss after stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1844–1854
83. Stone, G.W., Teirstein, P.S., Meredith, I.T. et al. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a prospective, randomized, multicenter trial to assess an everolimus-eluting coronary stent system [PROMUS element] for the treatment of up to two de novo coronary artery lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1700–1708
84. Sarno, G., Lagerqvist, B., Frobert, O. et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of new-generation drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012; 33: 606–613
85. Asahara, T. and Murohara, T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275: 964–967
86. Hibbert, B., Ma, X., Pourdjabbar, A. et al. Pre-procedural atorvastatin mobilizes endothelial progenitor cells: clues to the salutary effects of statins on healing of stented human arteries. *PLoS One*. 2011; 6: e16413
87. Ma, X., Hibbert, B., Dhaliwal, B. et al. Delayed re-endothelialization with rapamycin-coated stents is rescued by the addition of a glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Cardiovasc Res*. 2010; 86: 338–345
88. Sata, M., Saiura, A., Kunisato, A. et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002; 8: 403–409
89. Costiniuk, C.T., Hibbert, B.M., Simard, T. et al. Circulating endothelial progenitor cells in HIV infection: a systematic review. *Trends Cardiovasc Med*. 2013; 23: 192–200
90. George, J., Herz, I., Goldstein, E. et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: e57–e60
91. Costiniuk, C.T., Hibbert, B.M., Filion, L.G. et al. Circulating endothelial progenitor cell levels are not reduced in HIV-infected men. *J Infect Dis*. 2012; 205: 713–717
92. Aoki, J., Serruys, P.W., Van Beusekom, H. et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First in Man) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1574–1579

93. Lee, Y.P., Tay, E., Lee, C.H. et al. Endothelial progenitor cell capture stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: one year follow-up. *EuroIntervention*. 2010; 5: 698–702
94. Miglionico, M., Patti, G., D'Ambrosio, A., and Di Sciascio, G. Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 71: 600–604
95. Beijk, M.A., Klomp, M., Verouden, N.J. et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1055–1064
96. Garg, S., Sarno, G., Serruys, P.W. et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention*. 2010; 6: 233–239
97. Mehilli, J., Kastrati, A., Wessely, R. et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006; 113: 273–279
98. Garg, S., Bourantas, C., and Serruys, P.W. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 248–260
99. Hibbert, B. and O'Brien, E.R. Coronary stent fracture. *CMAJ*. 2011; 183: E756
100. Igaki, K., Iwamoto, M., Yamane, H., and Saito, K. Development of the novel biodegradable coronary stent [1st report, poly (glycolic acid) as the stent material]. *Trans Japan Soc Mech Eng A*. 1999; 65: 2379–2384
101. Tamai, H., Igaki, K., Kyo, E. et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000; 102: 399–404
102. Serruys, P.W., Ormiston, J.A., Onuma, Y. et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009; 373: 897–910
103. Dudek, D., Onuma, Y., Ormiston, J.A. et al. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2012; 7: 1060–1061
104. Ormiston, J.A., Serruys, P.W., 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: 620–632
105. Diletti, R., Serruys, P.W., Farooq, V. et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J*. 2012; 164: 654–663
106. I. Tsujino, J. Ako, Y. Honda, P.J. Fitzgerald et al. Drug delivery via nano-, micro and macroporous coronary stent surfaces. *Expert Opin Drug Deliv*, 4 (3) (2007), pp. 287-295
107. Minivasys, <http://heartbeat.co.in/wp-content/uploads/amazonia-pax-2010.pdf>, 2010
108. Abizaid, J. Ribamar-Costa. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv*, 3 (2010), pp. 384-393
109. Ma X, T. Wu, M.P. RobichDrug-eluting stent coatings. *Interv Cardiol*, 4 (1) (2012), pp. 73-83
110. Aw M, K. Khalid, K. Gulati, G. Atkins, P. Pivonka, D. Findlay, D. Losic Characterization of drug-release kinetics in trabecular bone from titania nanotube implants. *Int J.Nanomed*, 7 (2012), pp. 4883-4892
111. Gulati K, M. Aw, D. Losic. Drug-eluting Ti wires with titania nanotube arrays for bone fixation and reduced bone infection. *Nanoscale Res Lett*, 571 (6) (2011), 6-571

112. Gong M, V. Yadavalli, M. Paulose, M. Pishko, C. Grimes. Controlled molecular release using nanoporous alumina capsules. *Biomed Microdevices*, 5 (1) (2003), pp. 75-80
113. Tzur-Balter, J. Young, L. Bonanno-Young, E. Segal. Mathematical modeling of drug release from nanostructured porous Si: combining carrier erosion and hindered drug diffusion for predicting release kinetics. *Acta Biomater*, 9 (2013), pp. 8346-8353
114. Martin F, R. Walczak, A. Boiarski, M. Cohen, T. West, C. Cosentino, M. Ferrari. Tailoring width of microfabricated nanochannels to solute size can be used to control diffusion kinetics. *J Control Release*, 102 (2005), pp. 123-133
115. Gultepe E, D. Nagesha, S. Sridhar, M. Amiji. Nanoporous inorganic membranes or coatings for sustained drug delivery in implantable devices. *Adv Drug Deliv Rev*, 62 (2010), pp. 305-315
116. McGinty E, S. McKee, C. McCormick, M. Wheel. Release mechanism and parameter estimation in drug-eluting stent systems: analytical solutions of drug release and tissue transport *Math Med Biol* (2014)
117. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, et al. (2007) The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 99: 208–212.
118. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, et al. (2002) First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 105: 1883–1886.
119. Koh AS, Chia S, Choi LM, Sim LL, Chua TSJ, et al. (2011) Long-term outcomes after coronary bare-metal-stent and drug-eluting-stent implantations: a 'real-world' comparison among patients with diabetes with diffuse small vessel coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 22: 96–99.
120. Violini R, Musto C, De Felice F, Nazzaro MS, Cifarelli A, et al. (2010) Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 55: 810–814.
121. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, et al. (2007) Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 49: 1924–1930.
122. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, et al. (1999) Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 34: 651–659.
123. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, et al. (1999) Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 83: 1617–1622.
124. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, et al. (1999) Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 100: 1872–1878.
125. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW (1999) Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circ* 100: 1777–1783.
126. Rozenman Y, Witzling V, Tamari I, Turkisher V, Kriviski M, et al. (2009) Impact of stent length on restenosis in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: analysis based on data from the Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty (TYPHOON). *EuroIntervention* 5: 219–223.
127. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, et al. (2009) Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention* 5: 349–354.

128. Caputo RP, Goel A, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, et al. (2012) Impact of Drug Eluting Stent Length on Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention (from the EVENT Registry). *The American journal of cardiology* 110: 350–355.
129. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, et al. (2002) Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 40: 2082–2089.
130. Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, et al. (2002) Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circ* 105: 2986–2991.
131. Hsieh I-C, Huang H-L, See L-C, Chang S-H, Chang H-J, et al. (2006) Improvement in left ventricular function following coronary stenting in patients with acute myocardial infarction: 6-month and 3-year follow-up. *International journal of cardiology* 111: 209–216.
132. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, et al. (1996) Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334: 561–566.
133. Teirstein PS (2010) Drug-eluting stent restenosis: an uncommon yet pervasive problem. *Circ* 122: 5–7.
134. Park KW, Kim C-H, Lee H-Y, Kang H-J, Koo B-K, et al. (2010) Does “late catch-up” exist in drug-eluting stents: insights from a serial quantitative coronary angiography analysis of sirolimus versus paclitaxel-eluting stents. *Am Heart J* 159: 446–453.e443.
135. Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE, Ho KKL, Popma JJ, et al. (2004) Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis. *Am J Cardiol* 93: 1340–1346, A1345.
136. Hsieh I-C, Chang H-J, Huang H-L, See L-C, Chern M-S, et al. (2004) Acute and long-term clinical and angiographic outcomes of coronary stenting using Palmaz-Schatz stent and ACS Multi-Link stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 62: 453–460.
137. Foley DP, Pieper M, Wijns W, Suryapranata H, Grollier G, et al. (2001) The influence of stent length on clinical and angiographic outcome in patients undergoing elective stenting for native coronary artery lesions; final results of the Magic 5L Study. *Eur Heart J* 22: 1585–1593.
138. Kereiakes D, Linnemeier TJ, Baim DS, Kuntz R, O'Shaughnessy C, et al. (2000) Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI-LINK stent trials). *Am J Cardiol* 86: 336–341.
139. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, et al. (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349: 1315–1323.
140. Holmes DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, et al. (2004) 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* 109: 634–640.
141. Mauri L, O'Malley AJ, Popma JJ, Moses JW, Leon MB, et al. (2005) Comparison of thrombosis and restenosis risk from stent length of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 95: 1140–1145.
142. Tcheng JE, Lim IH, Srinivasan S, Jozic J, Gibson CM, et al. (2009) Stent parameters predict major adverse clinical events and the response to platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade: findings of the ESPRIT trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2: 43–51.
143. Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, Morimoto T, Ando K, et al. (2010) Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 3: 180–188.
144. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Vizcayno M-J, et al. (2007) Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 49: 616–623.
145. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, et al. (2005) Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long

- coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 112: 3306–3313.
146. Kim Y-H, Park S-W, Lee S-W, Park D-W, Yun S-C, et al. (2006) Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 114: 2148–2153.
 147. Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, Banning A, Zmudka K, et al. (2009) TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 4: 572–577.
 148. Räber L, Jüni P, Löffel L, Wandel S, Cook S, et al. (2010) Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 55: 1178–1188.
 149. Kang S-J, Mintz GS, Park D-W, Lee S-W, Kim Y-H, et al. (2011) Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 4: 9–14.
 150. Shang-Hung Chang, Chun-Chi Chen, Ming-Jer Hsieh, Chao-Yung Wang, et al, Lesion Length Impacts Long Term Outcomes of DrugEluting Stents and Bare Metal Stents Differently. *PLoS ONE* 8(1): e53207
 151. Sandeep , S. V. Patted, Prabhu Halkatti and Ranjan Modi. Effect of Stent Length on Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian Journal of Science and Technology*, Vol 8(4), 329–336, February 2015
 152. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010; 31:2501–55.
 153. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/ SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124(23):e574–651.
 154. Ramcharitar S, Hochadel M, Gaster AL, Onuma Y, Gitt A, Serruys PW. An insight into the current use of drug eluting stents in acute and elective percutaneous coronary interventions in Europe. A report on the EuroPCI Survey. *Euro Intervention* 2008; 3(4):429–41.
 155. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006; 113(19):2293–300.
 156. Diaz J, Sanchez A, Moreu J. Everolimus-eluting stent in long lesions. The everlong multicenter registry. *Euro Intervention*. 2009; 5(Supplement E):67.
 157. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al; DECLARE-Long Study Investigators. Comparison of triple vs dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol*. 2007; 100:e1103–8.
 158. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3(4):383–93.
 159. Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, Morimoto T, Ando K, Soga Y, et al. j-Cypher Registry Investigators. Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3:e180–8.
 160. Ruchin PE, Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, Lualdi A, Ravagnani P, et al. Use of multiple overlapping sirolimuseluting stents for treatment of long coronary artery lesions: Results from a single-center registry in 318 consecutive patients. *Int J Cardiol*. 2009; 134(2):231–7.
 161. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and

- nondiabetic patients: The EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(6):501–8.
162. Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ, Nikolsky E, Aoki J, Moses JW, et al. 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *Am Coll Cardiol*. 2009; 54(10):894–902.
 163. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morrice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: Collaborative network meta-analysis. *Br Med J*. 2008; 337(7671):668.
 164. Grines CL. Off-label use of drug-coated stents: putting it in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:615–7.
 165. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drugcoated coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519–21.
 166. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088–92.
 167. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-coated and bare metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet* 2007;370:937–48.
 168. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-coated coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998–1008.
 169. Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Roy PK, et al. Observations and outcomes of definite and probable drug-coated stent thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol* 2008;102:298–303.
 170. 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.
 171. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903–13.
 172. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 2009;119:680–6.
 173. 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.
 174. Smits PC, Kedhi E, Royaards KJ, et al. 2-Year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: COMPARE (comparison of the everolimus-eluting Xience-V stent with the paclitaxel-eluting Taxus Liberte stent in all-comers: a randomized open-label trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:11–8.
 175. Goldstein J. Abbott looks like the new stent king. *Wall Street Journal* 2008.
 176. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984–7
 177. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhabitation and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544–54.
 178. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216–35.

179. King SB, Smith SC Jr., Jacobs AK, et al. Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;2008:172–209.
180. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand ST, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035–41.
181. Roffi M., Patrono C., Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267–315
182. Mehran R, Rao S, Bhatt et al. Standardized bleeding definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*.2011;123:2736-47
183. Campeaum Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:5223
184. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation*. 2007 May 1;115 (17):2344–51.
185. Everaert B, J. J. Wykrzykowska, J. Koolen, et al, Recommendations for the use of bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary interventions, *Neth Heart J* (2017) 25:419–428.
186. Sejung Ahn, Jung-Suk Sung, Brad Choi, at al, Ahn et al. *Biomaterials Research* 2014, 18:17
187. Iqbal B, J. Gunn, P.W. Serruys, Coronary stents: historical development, current status and future directions *British Medical Bulletin*, Volume 106, Issue 1, 1 June 2013, Pages 193–211
188. Šubarić G., Gorgieva Z., Stašević S., Vasić, et al, SCREENING OF CHRONIC DISEASES AND CHRONIC DISEASE RISK FACTORS IN TWO RURAL COMMUNITIES IN KOSOVO, *Cent Eur J Public Health* 2010; 18 (2): 81–86
189. Maas and Y.E.A. Appelman. Gender differences in coronary heart disease A.H.E.M..*Neth Heart J*. 2010 Dec; 18(12): 598–602.
190. Gashi S, Berisha M, Ramadani N, Gashi M, Kern J, Dzakula A, Vuletic S. Smoking behaviors in Kosova: results of STEPS survey. *Zdr Varst* 2017; 56(3): 158-165. (WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC, 2017
191. Kiatchosakun S, Pienvichit P, Kuanprasert S, et al, A clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting stent in the treatment of patients with coronary artery disease: Result from Thailand Registry - XIENCE V performance evaluation (THRIVE study). *Indian Heart J*. 2017 Mar - Apr;69(2):165-169
192. Sudhir K, Hermiller JB, Naidu SS, Henry TD, et al, Clinical outcomes in real-world patients with acute myocardial infarction receiving XIENCE V® everolimus-eluting stents: one-year results from the XIENCE V USA study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Oct 1;82(4):E385-94
193. Fumiyuki Otsuka, Qi Cheng, Kazuyuki Yahagi, et al. Acute Thrombogenicity of a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent Relative to Contemporary Drug-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Coatings Assessed Ex Vivo in a Swine Shunt Mode
194. McGinty S, S. McKee, C. McCormick, M. Wheel, Release mechanism and parameter estimation in drug-eluting stent systems: analytical solutions of drug release and tissue transport. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, Volume 32, Issue 2, 1 June 2015, 163–186
195. Etienne Puymirat, et al, Acute Myocardial Infarction Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI

- Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015, *Circulation*. 2017;136:00
196. Urban P, I.T. Meredith, A. Abizaid, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk, *N Engl J Med* 2015; 373:2038-204
 197. Connolly SJ, J.W. Eikelboom, J. Bosch, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 10 November 2017
 198. 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.
 199. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomized trial. *Lancet* 2010;375:201–9.
 200. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136–46.
 201. Lotan C, Meredith IT, Mauri L, Liu M, Rothman MT, for the E-FIVE Investigators. Safety and effectiveness of the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12 month data from the E-Five registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:1227–35.
 202. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: 1-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113:1434–341.
 203. Simonton CA, Brodie B, Cheek B, et al. Comparative clinical outcomes of paclitaxel and sirolimus-eluting stents: results from a large prospective multicenter registry–STENT Group. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1214–22.
 204. Waksman R, Buch AN, Torguson R, et al. Long-term clinical outcomes and thrombosis rates of sirolimus-eluting versus paclitaxel eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (REWARDS registry). *Am J Cardiol* 2007;100:45–51.
 205. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-coated and bare metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet* 2007;370:937–48.)
 206. F. Mourad, Ghanam M, Mostafa et al. Sexual Dysfunction before and after coronary artery bypass surgery in males. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 25 (2017) 45-51
 207. Canat L, Canat M, Guner B, Gurbuz C, Cas, kurlu T. Association between renal function, erectile function and coronary artery disease: detection with coronary angiography. *Korean J Urol*, 56 (1) (2015), pp. 76-81 208
 208. 2J. Schumann, M.J. Zellweger, M. Di Valentino, S. Piazzalonga, A. Hoffmann Sexual dysfunction before and after cardiac rehabilitation *Rehabil Res Pract*, 2010 (2010;Jul 7), p. 8
 209. Grines CL. Off-label use of drug-coated stents: putting it in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:615–7.
 210. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug coated coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519–21.
 211. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088–92.
 212. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-coated and bare metal stents: a collaborative network meta analysis. *Lancet* 2007;370:937–48.
 213. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-coated coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998–1008.
 214. Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Roy PK, et al. Observations and outcomes of definite and probable drug-coated stent thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol* 2008;102:298–303.
 215. Naidu SR, Krucoff MW, Rutledge DR, Mao WV et al. Contemporary incidence and predictors of stent thrombosis and other major cardiac adverse events in the year after

Xience V implantation. JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS, VOL. 5,
NO. 6, 2012 JUNE 2012:626–35