

Przezskórne interwencje wieńcowe u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Stenty uwalniające leki antyproliferacyjne a problem restenozy

Percutaneous coronary interventions in patients with type 2 diabetes. Drug eluting stents and restenosis problems

Hanna Bachórzewska-Gajewska^{1, 2}, Urszula Sudnik¹, Sławomir Dobrzycki¹

¹ Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok, tel. +48 (0) 85 74 68 496 e-mail: hgajewska@op.pl

² Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok

Streszczenie

Na świecie notuje się coraz więcej zachorowań na cukrzycę, której częstym następstwem jest choroba wieńcowo-naczyniowa. Wyniki przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), a także operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 są w tym przypadku mniej korzystne. Implementacja stentów wieńcowych uwalniających leki pozwoliła poprawić efekty kliniczne, głównie dzięki zminimalizowaniu stopnia restenozy. Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy, dotyczącego efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania stentów uwalniających leki antyproliferacyjne u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: stenty uwalniające leki, restenoz, cukrzyca

Abstract

The number of patients with diabetes mellitus is increasing worldwide. Cardiovascular disease is a major consequence of this chronic condition. Outcomes after percutaneous coronary interventions (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) are worse in patients with diabetes mellitus (DM) compared with those without DM. Drugs eluting stents implantation has improved the clinical outcomes of diabetic patients, especially the reduction of restenosis rate. The purpose of this review is to summarize the current achievements relating to the effectiveness and safety of drug eluting stents in diabetic patients.

Keywords: drug eluting stents, restenosis, diabetes mellitus

Wprowadzenie

Cukrzyca uważana jest za jedną z najbardziej obciążających chorób przewlekłych, której często towarzyszą choroby układu sercowo-naczyniowego. Główną przyczyną zgonów w populacji pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje nadal choroba niedokrwienna serca. Coraz lepsza prewencja chorób sercowo-naczyniowych oraz skuteczniejsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy oddała w czasie wystąpienie powikłań narządowych. Jednak wzrastająca

liczba osób chorujących na cukrzycę sprawia, że zwiększa się liczba pacjentów chorych na cukrzycę poddawanych zabiegom przezskórnych interwencji wieńcowych; 25-30% wszystkich pacjentów poddawanych procedurom rewaskularyzacyjnym stanowią pacjenci chorzy na cukrzycę. Niestety, w tej grupie pacjentów ilość niekorzystnych wyników zabiegów PCI czy rewaskularyzacji kardiologicznych pozostaje nadal wysoka. Obserwowany w ostatnich latach dynamiczny rozwój zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych oraz udoskonalenie kardiologicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego wciąż jeszcze nie zmienił obserwowanych wcześniej gorszych wyników rewaskularyzacji tętnic wieńcowych u osób chorych na cukrzycę [1-4]. Śmiertelność w ostrym zawałe serca u osób chorych na cukrzycę jest znamienne wyższa niż pacjentów bez cukrzycy, nawet jeśli zastosowano metodę pierwotnej angioplastyki wieńcowej [5].

U pacjentów chorych na cukrzycę obserwowana jest choroba wielonaczyniowa, o rozsianym charakterze zmian miażdżycowych, a zmiany miażdżycowe zlokalizowane są w obwodowych odcinkach tętnic wieńcowych [6]. Przeprowadzenie badania koronarograficznego narzuca chorych chorych na cukrzycę na częstsze powikłania. Leczenie inwazyjne choroby wieńcowej u pacjentów chorych na cukrzycę zmniejsza objawy dławicy piersiowej, nie rozwiązuje jednak problemu samej choroby. Cukrzyca jako choroba metaboliczna pogarsza efekty przeprowadzanych zabiegów.

W ostatniej dekadzie nastąpił spektakularny rozwój kardiologii inwazyjnej. Angioplastyka wieńcowa, najpierw z użyciem stentów metalowych, a następnie stentów powlekanych, stworzyła większe możliwości leczenia inwazyjnego pacjentów chorych na cukrzycę, do tej pory dyskwalifikowanych z wielu procedur, ze względu na częste w tej grupie chorych zjawisko restenozy.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną przedwczesnych zgonów wśród chorych na cukrzycę typu 2. W tej grupie choroba niedokrwienna jest odpowiedzialna za około 70% zgonów. Z opublikowanego badania epidemiologicznego POLSCREEN wynika, że problem cukrzycy typu 2 dotyczy 22% mężczyzn i 24% kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową [7].

Definicja restenozy

Restenoz, czyli nawrót zwężenia po zabiegu angioplastyki, występuje w około 20-30% przypadków. Za angiograficzne kryterium restenozy przyjmuje się zwężenie poszerzonej uprzednio zmiany poniżej 50% [8].

Kliniczne kryteria restenozy to:

- nawrót dolegliwości dławicowych,
- zamiana ujemnego wyniku testu wysiłkowego na dodatni,
- przebyte zawału serca w strefie poszerzonej tętnicy.

Przyjmuje się, że wymienione kryteria świadczą o restenozie, jeżeli wystąpią w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po zabiegu PCI [8]. Pacjenci, u których na podstawie kryteriów klinicznych i angiograficznych rozpoznano nawrót zwężenia, mogą być leczeni angioplastyką balonową, ponowną angioplastyką z użyciem stentu niepowlekanego (BMS – *bare metal stent*), brachyterapią wewnątrznaczyniową czy angioplastyką z użyciem stentu uwalniającego leki (DES – *drug-eluting stent*). Restenozą zazwyczaj nie prowadzi do poważnych incydentów sercowych (zawał serca, zgon), ale ponieważ wymaga kolejnych zabiegów, pogarsza komfort życia pacjentów i zwiększa koszty leczenia.

Krótką historią od angioplastyki balonowej – przez stenty metalowe do stentów uwalniających leki antyproliferacyjne

W pierwszym okresie stenty wieńcowe były wykorzystywane jako zabezpieczenie rozwarstwienia tętnicy w wyniku angioplastyki balonowej i pozwalały uniknąć pomostowania tętnic wieńcowych w trybie nagłym. W kolejnym etapie badań klinicznych udowodniono, że stenty wieńcowe w porównaniu z angioplastyką balonową zmniejszają występowanie po zabiegu poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE – *major adverse cardiac events*), głównie dzięki zmniejszeniu częstości reinterwencji. Kolejne liczne randomizowane badania [9-13] wykazały niezależnie, że stenty wieńcowe istotnie zmniejszają częstość występowania angiograficznej restenozy oraz potrzebę wykonywania ponownej angioplastyki. Implantacja metalowych stentów, z którymi wiązano dużą nadzieję, nie rozwiązała jednak wszystkich problemów, zwłaszcza u pacjentów chorych na cukrzycę.

W badaniu STRESS [14] analiza podgrup pacjentów chorych na cukrzycę poddawanych angioplastyce wykazała istotnie mniejszy odsetek chorych z restenozą po implantacji stentu (24% vs 60% w porównaniu z grupą angioplastyki balonowej), zmniejszenie konieczności ponownej rewaskularyzacji leczonego zwężenia (TLR – *target lesion revascularization*) w grupie angioplastyki z zastosowaniem stentów (31% vs 13%, $p < 0,03$). Jednakże nadal istniał problem restenozy, szczególnie u pacjentów chorych na cukrzycę, wymagających leczenia insuliną [15-18].

Długoterminowe obserwacje leczenia choroby wieńcowej za pomocą PTCA w tej grupie chorych udowodniły po raz kolejny, że cukrzyca znacznie pogarsza kliniczne i angiograficzne odległe wyniki angioplastyki, wiąże się wyższą śmiertelnością, częstością zawałów czy koniecznością ponownej rewaskularyzacji oraz jest niezależnym czynnikiem restenozy [19]. Dlatego podjęto działania w celu opracowania stentów z aktywną powłoką, która hamowałaby ten proces. Obecnie są to stenty uwalniające leki (DES – *drugs eluting stents*).

Implantacja stentu to proces trombogenny. Na metalowej powierzchni stentu dochodzi do aktywacji płytek, układu dopełniacza i czynników krzepnięcia, co może prowadzić do wykrzepiania na powierzchni stentu. Zjawiskiem nieodłącznie związanym z implantacją protezy naczyniowej jest rozrost nowej błony wewnętrznej, neointymy, będącej wyrazem procesów gojenia i bliznowacenia. Nowotworzenie neointymy leży u podłoża nawrotowego zwężenia po zabiegu angioplastyki wieńcowej, czyli restenozy.

Próbując ograniczyć te zjawiska, stenty ze stali nierdzewnej powlecano różnymi substancjami. Spośród obecnie stosowanych leków antyproliferacyjnych wymienić należy sirolimus (rapamycyna) oraz paklitaksel (taksol). Skuteczne działanie, uwalnianych z powłoki stentu leków antyproliferacyjnych, spowodowało znaczne zmniejszenie tworzenia neointymy, ograniczając problem restenozy.

Stenty uwalniające leki składają się z trzech części: platforma stent, nośnik leku – polimer oraz środek zapobiegający restenozie – lek. Nośnik musi w sposób kontrolowany uwalniać dawki leku w określonym czasie, nie wywoływać miejscowego zapalenia ściany naczynia i otaczających tkanek. Natomiast lek powinien hamować kaskadę zdarzeń, która prowadzi do powstania neointymy po implantacji stentu. Stenty powlekane lekami produkuje już wiele firm, wśród nich Balton, Boston Scientific, Medtronic, MDS Cardio oraz Johnson&Johnson

Próby i badania kliniczne

Pierwsze korzystne próby kliniczne przeprowadzono ze stentami uwalniającymi sirolimus (SES – *sirolimus-eluting stents*). Sirolimus (rapamycyna) to makrocycliczny lakton, mający silne działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne i immunosupresyjne. Wyniki pierwszych badań z użyciem stentów powlekanych sirolimusem przyjęte były entuzjastycznie. W grupach chorych z implantacją SES badanie IVUS wykonywane po 6 miesiącach [21] i po 4 latach [20] wykazało minimalną hiperplazję neointymy w implantowanych stentach. W badanych grupach nie zanotowano żadnego przypadku zakrzepicy w stencie, zawału serca czy konieczności ponownej rewaskularyzacji. Zapoczątkowało to badania z wykorzystaniem stentów powlekanych sirolimusem (RAVEL 2002, SIRIUS 2003, E-SIRIUS 2003, C-SIRIUS 2004) [22-25], z próbą odpowiedzi na pytanie, czy stenty uwalniające leki antyproliferacyjne skutecznie redukują problem restenozy. Obiecującym doniesieniem były wyniki badania RAVEL [22], w którym w grupie pacjentów z implantacją stentu SES obserwowano zjawiska restenozy (w porównaniu z 26,6% pacjentów w grupie BMS).

Pierwszym dużym badaniem, w którym oddzielnie analizowano pacjentów chorych na cukrzycę, było badanie SIRIUS 2003 [23], którym objęto 1058 pacjentów ze stwierdzoną w badaniu koronarograficznym pojedynczą ab novo zmianą w tętnicy wieńcowej. Chorzy randomizowani byli do dwóch grup ze stentem uwalniającym sirolimus (SES) oraz do grupy ze stentem metalowym (BMS). Cukrzyca obecna była u 279 (26%) pacjentów (131 z nich otrzymało SES, 148 BMS), a 778 pacjentów nie było chorych na cukrzycę (402 z nich otrzymało SES, 376 BMS). Należy podkreślić, że grupa chorych na cukrzycę charakteryzowała się częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej trójnaczyniowej, niższej frakcji wyrzutowej, mniejszej średnicy naczynia w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Ośmiomiesięczna obserwacja potwierdziła redukcję konieczności ponownej rewaskularyzacji rozszerzanego zwężenia (TLR) w grupie pacjentów chorych na cukrzycę z 22,3% z BMS do 6,9% z SES ($p < 0,001$), u pacjentów bez cukrzycy z 14,1% do 2,99% ($p < 0,001$). Poważne niepożądane zdarzenia sercowe (MACE) w grupie chorych na cukrzycę uległy redukcji z 25% z BMS do 9,2% z SES, a w grupie pacjentów bez cukrzycy z 16,5% do 6,5%. Zastosowanie SES w grupie chorych na cukrzycę zmniejszało restenozę z 50,5% do 17,6%, a w grupie bez cukrzycy z 30,7% do 6,1%, ponadto zmieniając obraz angiograficzny restenozy w obu grupach, z restenozy rozlanej do restenozy ogniskowej [23]. Analiza kolejnych podgrup chorych na cukrzycę, leczonych insuliną vs leczonych

lekami doustnymi i dietą, pokazała, że istotna redukcja restenozy w SES nie dotyczy chorych wymagających intensywnej insulinoterapii (50% BMS vs 35% SES; $p=0,38$).

To badanie jako pierwsze zasygnalizowało, że stenty uwalniające sirolimus nie rozwiązują do końca problemu restenozy, jednakże znacznie zmniejszają jej częstość, ale w grupie pacjentów chorych na cukrzycę odsetek nawrotu zwężenia jest nadal wysoki.

Drugim stentem, poddanym licznym próbom klinicznym, był stent polimerowy uwalniający paklitaksel (PES – *paclitaxel-eluting stents*). Paklitaksel to silny lek antyproliferacyjny, który hamuje depolimeryzację mikrotubul. W latach 2002-2004 prowadzono badania TAXUS. Pierwsze trzy badania TAXUS I, II i IV to potwierdzenie bezpieczeństwa implantacji oraz stworzenie modelu stentu o powolnym uwalnianiu leku – paklitakselu [26-28].

W badaniu TAXUS IV 1314 pacjentów randomizowano do angioplastyki z użyciem stentu metalowego oraz stentu pokrytego paklitakselem (PES). Po 9 miesiącach angiograficznie oceniono restenozę w grupie z PES i stwierdzono, że została ona zredukowana z 26,6% do 7,9%, a konieczność ponownej rewaskularyzacji w obrębie tego samego naczynia u pacjentów po implantacji PES wynosiła 4,7%, w porównaniu z 12,0% w grupie BMS. Podkreślić jednak należy, że kontrola angiograficzna dotyczyła jedynie 732 pacjentów, a w grupie chorych na cukrzycę (32% populacji badania TAXUS IV) 68% pacjentów nie było objętych 9-miesięczną kontrolą angiograficzną. Konieczność ponownej rewaskularyzacji rozszerzanego naczynia (TLR) oceniana była na podstawie klinicznych kryteriów restenozy, głównie objawów dławicy, co w przypadku chorych na cukrzycę i występującym u około 30% z nich zespołem niemego niedokrwienia, mogło nie być wiarygodnym sposobem. W grupie pacjentów chorych na cukrzycę leczonych lekami doustnymi angiograficzna restenoza pojawiła się u 29,7% chorych po implantacji BMS, 5,8% po implantacji PES, zaś w grupie pacjentów chorych na cukrzycę leczonych insuliną, w badaniu angiograficznym restenoza rozpoznana była u 42,9% pacjentów po implantacji BMS w porównaniu z 7,7% PES (28).

Na podstawie przedstawionych badań jednoznaczna rekomendacja stentów uwalniających leki antyproliferacyjne pacjentom chorym na cukrzycę typu 2 nie była możliwa [29]. Ponadto w powyższych badaniach nie poruszono problemu sposobu leczenia cukrzycy (ogólne podziały na pacjentów otrzymujących insulinę i niewymagających insuliny), kontroli parametrów wyrównania cukrzycy i ich wpływu na częstość występowania restenozy. Dane odnośnie do częstości zjawiska restenozy u chorych na cukrzycę pochodziły jedynie z analiz podgrup randomizowanych badań, do których włączeni zostali pacjenci z chorobą jednonaczyniową, w relatywnie dużych naczyniach ($>2,5$ mm). Nieliczne badania dotyczyły tylko pacjentów chorych na cukrzycę, poddawanych zabiegom angioplastyki. Pierwsze badanie zaprojektowane w ten sposób to DIABETES [30], w którym zrandomizowano 160 chorych na cukrzycę (2/3 otrzymujących leki doustne, 1/3 insulinoterapię) do dwóch grup: ze stentem uwalniającym sirolimus SES (80 chorych) oraz ze stentem metalowym BMS (80 chorych). Populacja objęta badaniem charakteryzowała się częstszym występowaniem choroby trójnaczyniowej – 65%, niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny <60 mL/min – 32% oraz niewystarczającą kontrolą glikemii, HbA1c $>7\%$ – 51%. W 270-dniowej obserwacji poważne niepożądane zdarzenia sercowe (MACE) wystąpiły znacznie rzadziej w grupie z SES (36,3% vs 10,0%, $p<0,001$), podobna zależność dotyczyła konieczności ponownej rewaskularyzacji leczonego zwężenia (31,3%

vs 6,3%, $p<0,001$). Późna zakrzepica nie wystąpiła w grupie z SES. W badaniu tym angioplastyka z użyciem stentu SES wiązała się ze znaczącą redukcją ryzyka restenozy (OR 0,97, 95% CI 0,10 do 0,76 $p=0,01$). Wykazano, że implantacja stentów SES jest bezpieczna u chorych na cukrzycę i w sposób znaczący redukuje ryzyko restenozy w porównaniu ze zwykłymi stentami metalowymi [30].

Nierozstrzygniętym problemem pozostawał optymalny sposób leczenia pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej, jak również ocena stopnia wyrównania cukrzycy. Corpus i wsp. [31, 32] udowodnili, że prawidłowe metaboliczne wyrównanie cukrzycy (HbA1c $<7\%$) u pacjentów przed zabiegiem angioplastyki w obserwacji odległej zmniejsza częstość ponownej rewaskularyzacji leczonego zwężenia. Wyniki były porównywalne do częstości ponownej rewaskularyzacji w grupie pacjentów bez cukrzycy (15% vs 18%). Ponadto pacjenci ze stężeniem HbA1c $>7\%$ charakteryzowali się znacząco wyższym odsetkiem ponownych interwencji wieńcowych w porównaniu z grupą o prawidłowym wyrównaniu cukrzycy (34% vs 15%, $p=0,02$).

Stosunkowo liczne badania (m.in. RAVEL, SIRUS, TAXUS I-IV) wykazały, że stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne w istotny sposób redukują częstość występowania restenozy. Kwestią czasu była konstrukcja badań porównujących bezpośrednio skuteczność dwóch stentów antyproliferacyjnych. W badaniu REALITY [33] w grupie 1386 pacjentów porównano stenty powlekane sirolimusem i paklitakselem. Późna redukcja światła (wskaźnik hiperplazji neointimy oceniany za pomocą ilościowej angiografii wieńcowej) była mniejsza w przypadku stentów SES, ale częstość występowania angiograficznej restenozy oraz, co ważniejsze, konieczności reinterwencji dotyczących leczonych zmian nie różniła się istotnie między grupami (5% vs 5,4%, $p=0,8$). Podobne wyniki uzyskano w kilku mniejszych badaniach klinicznych, bez wskazania „lepszego” stentu antyproliferacyjnego.

Pierwszym badaniem przechylającym szalę na korzyść jednego ze stentów było SIRTAX [34]. 1012 pacjentów poddano angioplastyce wieńcowej z użyciem obu stentów. Odsetek restenozy angiograficznej był istotnie niższy w grupie SES niż w grupie PES (6,6% vs 11,7%; $p=0,02$). Dokładne pomiary ilościowe ujawniły, że tzw. segmentarna późna utrata światła stentowanego naczynia (różnica minimalnej średnicy naczynia uzyskanej bezpośrednio po implantacji stentu i w czasie kontrolnej koronarografii) była istotnie mniejsza w grupie SES niż w grupie PES ($0,19\pm 0,45$ mm vs $0,32\pm 0,55$ mm; $p=0,001$). Autorzy cytowanej pracy odnieśli swoje wyniki do powyżej omawianych badań (SIRIUS i TAXUS IV), tłumacząc, iż ich praca obejmowała chorych trudniejszych (bardziej złożone zmiany i więcej obciążających czynników klinicznych), a to zdaje się dowodzić większej efektywności stentów SES w hamowaniu hiperplazji neointimy, leżącej u podstaw restenozy.

Podobne porównanie, ale tylko w populacji chorych na cukrzycę przeprowadził, Dibra i wsp. [35]. Do badania włączono 250 pacjentów chorych na cukrzycę poddawanych angioplastyce wieńcowej. Połowie z nich implantowano SES, drugiej połowie PES. Dziewięćmiesięczną obserwację zakończono kontrolnym badaniem koronarograficznym, w którym stwierdzono restenozę u 16,5% chorych w grupie angioplastyki, z użyciem stentów powlekanych paklitakselem i 6,9% w grupie stentów powlekanych sirolimusem ($p=0,03$). Co więcej, w grupie SES występowała jedynie punktowa restenoza, natomiast w 24,5% przypadków z grupy PES stwierdzono bardziej zaawansowane formy restenozy. Ponownej rewaskularyzacji leczonego zwężenia wymagało 12% pacjentów z PES i 6,4% pacjentów z SES ($p=0,13$). Niestety ISAR-DIABETES

nie miało odpowiedniej mocy statystycznej dla określenia różnic występowania restenozy pomiędzy grupami PES i SES. Kilka mniejszych liczebnie badań również wskazało na niewielką przewagę stentów SES; zmiany odległe (Long DES-II study) [36], restenoza wewnątrz stentu (ISAR-DESIRE) [37].

Pomimo opublikowanych powyżej badań porównujących odległe wyniki implantacji DES, które wskazywały na niewielką przewagę stentów uwalniających sirolimus nad uwalniającymi paklitaksel, pytanie o jednoznaczną rekomendację typu stentu u pacjentów chorych na cukrzycę pozostawało otwarte. Próbę odpowiedzi na to pytanie podjęli autorzy koreańskiego wieloośrodkowego prospektywnego badania z randomizacją DES-DIABETES (*Drug-Eluting Stent in patients with Diabetes mellitus*). Do badania włączono 400 kolejnych chorych na cukrzycę, bólami w klatce piersiowej lub dodatnim wynikiem testu wysiłkowego EKG, którzy mieli istotne angiograficznie zwężenie $\geq 50\%$ w tętnicy o średnicy $\geq 2,5$ mm. W czasie PCI losowo zdecydowano o implantacji SES lub PES. Główny punkt końcowy stanowiła restenoza w stencie, stwierdzona w koronarografii wykonanej po 6 miesiącach od zabiegu. Kontrolną koronarografię wykonano u 88% chorych z grupy SES i u 77% z grupy PES. Restenozę w obrębie segmentu naczynia objętego implantowanym stentem stwierdzono odpowiednio u 4% vs 20,8% ($p < 0,001$), restenozę w stencie u 3,4% vs 18,2% ($p < 0,001$). Również częstości wszystkich niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) lub zgonu, zawału serca czy konieczności ponownej rewaskularyzacji rozszerzanego zwężenia (TLR) były niższe u pacjentów po implantacji SES. Na podstawie powyższych wyników autorzy badania wywnioskowali, że u chorych na cukrzycę wymagających PCI implantacja SES w porównaniu z PES jest skuteczniejsza w zapobieganiu nawrotnemu zwężeniu i poprawia wyniki kliniczne w ciągu 9-miesięcznej obserwacji [38].

Z kolei w opublikowanej metaanalizie uwzględniającej 10 badań klinicznych (sześć z SES, cztery z PES), łącznie obejmujących 4513 chorych, w tym 1146 chorych na cukrzycę, wykazano przewagę stentów typu SES nad PES, ale w grupie pacjentów bez cukrzycy (przewagę SES nad PES w zakresie restenozy w stencie, restenozy w segmencie oraz częstości MACE). Natomiast u chorych na cukrzycę nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy oboma stentami [39].

Analizując przedstawione wyniki, należy pamiętać, że pochodzą one z randomizowanych badań, gdzie włącza się ściśle „wyselekcjonowanych” pacjentów (spełniających liczne kryteria włączenia i wyłączenia), ze stosunkowo prostymi zmianami, którzy są leczeni optymalnie. Wydaje się, że dane z rejestrów powinny bardziej odzwierciedlać codzienną praktykę kliniczną.

Dane z jednośrodkowego prospektywnego rejestru z Rotterdamu dotyczą chorych na cukrzycę leczonych obu rodzajami stentów. Rejestr obejmuje 293 pacjentów chorych na cukrzycę (co stanowi 18% populacji całej bazy danych), z czego u 145 implantowano stent typu SES, u 148 stent typu PES. W obserwacji rocznej nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami w częstości poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), zgonów, zawałów czy konieczności ponownej rewaskularyzacji rozszerzanego zwężenia (TLR). Śmiertelność była podobna w grupie chorych na cukrzycę wymagających leczenia insuliną (11,6%) w porównaniu z grupą pacjentów chorych na cukrzycę niewymagających leczenia insuliną (6,2%) [40].

Największym rejestrem dla SES jest e-CYPHER, obejmujący 15 172 chorych (w tym 4323 chorych na cukrzycę). Wyniki są porównywalne do danych uzyskiwanych z randomizowanych badań

klinicznych. Rejestr potwierdza bardzo wysoki profil bezpieczeństwa stentów powlekanych sirolimusem ($< 6\%$ częstości poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych, $< 1\%$ występowania zakrzepicy w 12 miesięcznej obserwacji) [41].

Na kongresie American Heart Association w 2008 r. w Nowym Orleanie zaprezentowano wyniki rejestru Mas-DAC Registry, oceniającego bezpieczeństwo stentów pokrytych lekami antyproliferacyjnymi w obserwacji wieloletniej u chorych na cukrzycę [42]. Do badania zakwalifikowano ponad 17 tysięcy pacjentów, z czego $n=5051$ dodatkowo leczonych było z powodu cukrzycy. W grupie chorych na cukrzycę DES implantowano u $n=3341$ chorych, BMS $n=1710$ chorych. W rejestrze oceniano śmiertelność po 3 latach obserwacji od implantacji zarówno stentów typu DES, jak i BMS. W grupie pacjentów chorych na cukrzycę implantacja stentu metalowego wiązała się z gorszymi wynikami klinicznymi w 3-letniej obserwacji, w porównaniu z grupą, w której implantowano stent pokryty lekiem.

Tabela 1 Wyniki kliniczne po 3 latach obserwacji: grupa chorych na cukrzycę z implantowanym DES vs BMS. TVR – konieczność ponownej rewaskularyzacji

	DES (n=3341) %(n)	BMS (n=1719) %(n)	P
Zgon	14,4 (482)	22,2 (380)	$< 0,001$
Zawał	13,4 (447)	17,1 (293)	$< 0,001$
TVR	19,1 (639)	23,1 (395)	$< 0,001$

Źródło: [42]

Wnioski z badania są następujące: w codziennej praktyce implantacja DES u chorych na cukrzycę wiąże się ze zmniejszeniem liczby zgonów, ponownych zawałów i rewaskularyzacji w obserwacji wieloletniej w porównaniu z BMS.

Nie wolno jednak zapominać, że leczymy chorego, a nie zwężenie w tętnicy wieńcowej. Podłożem patofizjologii powikłań cukrzycy typu 2 są hiperglikemia i insulinooporność, które razem powodują nadmierny rozwój neointymy po zabiegu angioplastyki. Stan hiperglikemii aktywuje wiele czynników wzrostu, pobudza proliferację komórek, natomiast insulinooporność zwiększa skłonność do agregacji i adhezji. Zaburzenia w przebiegu cukrzycy wpływają na główne regulatory proliferacji neointymy, dlatego przypadki restenozy występują częściej w tej grupie chorych. Zatem wyłącznie lokalna terapia antyproliferacyjna z użyciem stentów pokrytych paklitaksellem i sirolimusem z góry wydaje się działaniem niewystarczającym.

Pojawiają się doniesienia, sugerujące, że w grupie chorych na cukrzycę terapia uogólniona, mająca na celu zmniejszenie insulinooporności, poprawę funkcji śródbrzońka przez użycie pochodnych tiazolidynionu, może mieć korzystny wpływ na hamowanie rozwoju i progresji zmian miażdżycowych, a co za tym idzie – częstość występowania zjawiska restenozy [43-45].

Rewaskularyzacja pacjentów chorych na cukrzycę i chorobę wielonaczyniową

Wybór metody rewaskularyzacji tętnic wieńcowych pacjentów chorych na cukrzycę i chorobę wielonaczyniową jest trudnym problemem klinicznym. Decyzja powinna być podjęta w oparciu o pełną analizę dokumentacji medycznej, wynik koronarografii oraz

powinna uwzględniać preferencje chorego. Operacje pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową są uznaną i skuteczną metodą rewaskularyzacji. Podobnie jak w przypadku zabiegu angioplastyki wieńcowej, wyniki rewaskularyzacji chirurgicznej u chorych na cukrzycę są gorsze w porównaniu z grupą bez cukrzycy.

Przełomowym badaniem, porównującym skuteczność obu metod rewaskularyzacji u pacjentów chorych na cukrzycę, było badanie BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*) [46]. BARI było jednym z pierwszych dużych wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, porównujących PTCA i CABG w leczeniu dwu- i trójnaczyniowej choroby wieńcowej. Rozpoczęto je w 1988 r. z udziałem 1829 pacjentów. Wyniki badania po 5 latach obserwacji zostały opublikowane w 1996 r. i przez wiele lat miały silny wpływ na sposób leczenia chorych na cukrzycę. Uznano, że leczenie kardiochirurgiczne w porównaniu do balonowej angioplastyki wieńcowej w tej grupie chorych przynosi zdecydowanie lepsze wyniki. Osiągane korzyści wynikają z zastosowania pomostu z tętnicy piersiowej wewnętrznej i nie są obserwowane przy wykorzystaniu jedynie żylnych pomostów aortalno-wieńcowych [47]. Ostateczne wyniki po 10-letnim okresie obserwacji opublikowano w 2007 r. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości zgonów pomiędzy chorymi poddanymi randomizacji. Jednak u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych CABG obserwowano znamienne mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn sercowych ($p < 0,01$) [48]. Wyniki BARI były podstawą do rekomendacji przez towarzystwa naukowe CABG jako preferowanej metody rewaskularyzacji pacjentów chorych na cukrzycę i chorobę wielonaczyniową (klasa zaleceń IIa, poziom A) [49].

Podkreślić jednak należy, że badanie BARI przeprowadzono przed erą stentów wieńcowych i angioplastyka balonowa nie może być alternatywą dla CABG. Postęp w technikach przeszłonnych w połączeniu z rozwojem technologii sprzętowej oraz uzupełniającego leczenia farmakologicznego sprawił, że w ostatnich 30 latach dokonała się niesamowita ewolucja zabiegu angioplastyki wieńcowej. Zabiegi PCI stały się bezpieczniejsze i skuteczniejsze. Wprowadzenie stentów metalowych spowodowało istotne zmniejszenie częstości pilnej rewaskularyzacji chirurgicznej po nieudanej angioplastyce balonowej, a stenty powlekanie lekami antyproliferycyjnymi znacznie zmniejszyły częstość zjawiska restenozy.

W kilku badaniach porównywano PCI z użyciem BMS z metodą CABG. W porównaniu z wcześniejszymi badaniami z PTCA włączono do nich chorych z nieco bardziej zaawansowaną chorobą wieńcową (przede wszystkim dwu- i trójnaczyniową), nadal jednak wykluczono pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Badania ARTS (50), ERACI (51) i MASS-II [52] nie wykazały istotnej różnicy w śmiertelności pomiędzy obiema metodami rewaskularyzacji. Podobnie jak w badaniach porównujących angioplastykę balonową z CABG, w badaniach z użyciem BMS wykazano większą częstość powtórnej rewaskularyzacji w grupie leczonej metodą przeszłoną.

Aby pomóc lekarzom w podejmowaniu decyzji co do leczenia ważnych podgrup pacjentów, szczególnie chorych na cukrzycę, publikuje się metaanalizy, łącząc poszczególne badania, w celu osiągnięcia większej mocy statystycznej. Bravata i wsp. opublikowali metaanalizę 23 badań klinicznych z randomizacją obejmujących 5019 chorych włączonych do grupy PCI oraz 4944 chorych do grupy CABG [53]. Analiza ta potwierdziła częstsze występowanie jednego z głównych powikłań CABG – udaru mózgu (1,2% vs 0,6% po PCI, $p < 0,001$). Przeżywalność w okresie 10-letniej obserwacji

była podobna w obu grupach – różnica wynosiła $< 1\%$ po roku, po 5 latach, nawet po 10 latach. Co ciekawe, analiza wyników 6 badań, w których podano wyniki w podgrupie chorych na cukrzycę, nie wykazała różnic w przeżywalności w tej populacji.

Choć wytyczne towarzystw medycznych pozostały niezmiennione (rekomendowanym sposobem leczenia ciężkiej choroby wieńcowej, w tym ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej pozostaje CABG), to kardiologowie interwencyjni zaczęli coraz częściej stosować DES u pacjentów z ciężką, wielonaczyniową chorobą wieńcową. W przeglądzie dokonanym w Stanach Zjednoczonych i w Europie w 2004 r. stwierdzono zaskakująco duży odsetek chorych z ciężką chorobą wieńcową leczonych przeszłonnie, 18% w USA i 29% w Europie [54]. Chociaż nie posiadano wiarygodnych danych z badań z randomizacją, było to działanie intuicyjne, wynikało z przekonania lekarzy o wyższości DES nad BMS. Stąd zrodziła się potrzeba przeprowadzenia dużego badania klinicznego z randomizacją, porównującego PCI z użyciem stentów typu DES z CABG, które objęłyby chorych z ciężką chorobą wieńcową, w tym ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Takim badaniem był projekt SYNTAX, którego wyniki niedawno opublikowano [55]. SYNTAX było dużym prospektywnym badaniem z randomizacją, obejmującym chorych z chorobą trójnaczyniową i/lub ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Znaczenie kliniczne tego badania podnosi jego wieloośrodkowy charakter (85 ośrodków z 17 państw) oraz włączenie do badania wszystkich kolejnych chorych. Randomizacji poddawano tych pacjentów, u których według zgodnej opinii interdyscyplinarnego zespołu kardiologów interwencyjnych i kardiochirurgów można było uzyskać równorzędną rewaskularyzację za pomocą PCI i CABG. Przeprowadzono prospektywną stratyfikację chorych w zależności od rozpoznania cukrzycy oraz od występowania choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej. W grupie 3075 pacjentów włączonych do badania u 30,2% stwierdzono cukrzycę. Po roku obserwacji wyniki badania były podobne jak w badaniach wcześniejszych, pomimo zastosowania stentów typu DES. Na główny złożony punkt końcowy składały się: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, zawał serca oraz ponowna rewaskularyzacja. Częstość występowania MACE była istotnie większa w grupie PCI w porównaniu z CABG, głównie z powodu różnicy w częstości ponownej rewaskularyzacji, której w pierwszym roku obserwacji wymagało 13,5% pacjentów poddanych PCI oraz 5,9% chorych z grupy CABG ($p < 0,001$). Podobna zależność wystąpiła w podgrupie chorych na cukrzycę, zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę MACE po 12 miesiącach po CABG w porównaniu z PCI (14,2% vs 26,0%). Większa częstość rewaskularyzacji w grupie PCI po roku obserwacji nie wiązała się z większą śmiertelnością w tym okresie. Autorzy tego badania wyciągnęli wniosek, że CABG powinno nadal pozostać leczeniem z wyboru u pacjentów z chorobą trójnaczyniową lub chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej.

Jak złożonym problemem jest leczenie chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą wieńcową, dowodzi badanie BARI 2D [56], które próbowało odpowiedzieć na pytanie o optymalny sposób leczenia takich pacjentów. W badaniu BARI 2D oceniano dwie strategie leczenia choroby wieńcowej oraz dwa podejścia do terapii cukrzycy. Do badania włączono chorych na cukrzycę z współistniejącą stabilną chorobą wieńcową. Wszyscy pacjenci musieli spełniać warunki kwalifikacji do zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej – PCI lub CABG. Chorzy zostali w sposób losowy przydzieleni do dwóch strategii leczenia w schemacie czynnikowym 2 x 2. W pierwszej strategii pacjenci byli kwalifikowani do wczesnej rewaskularyzacji

wieńcowej lub leczenia zachowawczego. W drugiej randomizowano do terapii zwiększającej insulinowrażliwość lub terapii podwyższającej poziom insuliny, celem obu było osiągnięcie stężenia $<7\%$. Randomizacja odbywała się w dwóch osobnych ramionach badania, określonych przez metodę rewaskularyzacji, którą lekarz prowadzący wybierał wyjściowo jako optymalną dla danego chorego (ramię PCI i ramię CABG). Rewaskularyzację wykonywano w ciągu 4 tygodni od randomizacji w grupie przydzielonej do tej metody leczenia. Pozostali chorzy byli poddawani rewaskularyzacji tylko wówczas, gdy leczenie zachowawcze okazywało się nieskuteczne lub w razie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Rewaskularyzację wieńcową wykonano w ciągu 6 miesięcy u 95,4% chorych w grupie rewaskularyzacji oraz u 13% osób przydzielonych do leczenia zachowawczego choroby wieńcowej. Po 5 latach 42,1% osób z tej ostatniej grupy zostało poddanych rewaskularyzacji ze wskazań klinicznych. U 765 chorych w grupie rewaskularyzacji za pomocą PCI: 20,7% zabiegów stanowiły zabiegi angioplastyki wielonaczyniowej, w 34,7% przypadków implantowano stenty typu DES, a w 56% stent typu BMS, sama angioplastyka balonowa została wykonana w 9,3% zabiegów. W grupie chorych przydzielonych do rewaskularyzacji 347 osób poddano CABG. Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 88,3% w grupie rewaskularyzacji i 87,8% w grupie leczenia zachowawczego. Nie stwierdzono znamiennych różnic w odsetku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy każdą ze strategii leczenia choroby wieńcowej i cukrzycy. Korzystny wpływ rewaskularyzacji na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych był najbardziej zauważalny w ramieniu CABG u chorych przydzielonych do terapii zwiększającej insulinowrażliwość. Ponadto warto zauważyć, że w trakcie 5-letniej obserwacji większość osób w grupie przydzielonej do leczenia zachowawczo nie wymagała rewaskularyzacji. Podsumowując wyniki badania BARI 2D, stosowanie wczesnej rewaskularyzacji wieńcowej nie przełożyło się na redukcję liczby zgonów i dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych na cukrzycę i stabilną chorobę wieńcową. Nadal więc problem optymalnej strategii leczenia pacjentów chorych na cukrzycę pozostaje otwarty.

Bezpieczeństwo

W niektórych krajach (np. w Stanach Zjednoczonych) stenty uwalniające leki stworzyły nowy standard leczenia choroby wieńcowej, przekraczając 90% wszystkich implantacji stentów wieńcowych. W Polsce, dla porównania, w 2005 r. odsetek implantowanych DES w stosunku do liczby wszystkich wszczepianych stentów wyniósł 6,1% [8]. Jednak w przypadku każdej nowej technologii medycznej po okresie euforii przychodzi czas oceny odległych wyników. Na światowym kongresie w Barcelonie we wrześniu 2006 r. zasygnalizowano inne problemy wynikające z implantacji stentów powlekanych: zjawisko późnej zakrzepicy w stencie oraz wpływ implantacji DES na całkowitą sercową oraz pozasercową śmiertelność (przede wszystkim choroby nowotworowe) [57]. Metaanalizy przeprowadzone w Szwajcarii wykazały, że częstość występowania późnej zakrzepicy w stencie nie jest duża, lecz konsekwencją jest zawał serca, który często prowadzi do zgonu.

W ostatnim czasie pojawiły się raporty na temat odległych obserwacji pacjentów włączonych do randomizowanych badań. W badaniu BASKET-LATE [58], w którym w ciągu 12 miesięcy od momentu planowego odstawienia kłopidogrelu (po 6 miesiącach od implantacji stentu) odnotowano zwiększoną częstość występowania zawału serca ($p=0,04$) i złożonego punktu końcowego: niezakończony zgonem zawału serca i zgonu ($p=0,01$) w grupie stentów

DES. Było to w dużej części spowodowane epizodami późnej zakrzepicy w stencie, która występowała w stentach DES dwukrotnie częściej niż BMS. W rejestrze z Rotterdamu zawierającym wszystkie możliwe przypadki zakrzepicy w stentach, częstość zakrzepicy była podobna w przypadku BMS (1,4%), stentów pokrytych sirolimusem (1,5%) oraz paklitakselem (1,6%) [59].

W innym wieloośrodkowym rejestrze 9-miesięczny odsetek zakrzepicy wynosił 1,3% (0,8% sirolimus, 1,7% paklitaksel). Cukrzyca była niezależnym czynnikiem ryzyka podostrej zakrzepicy w stencie, nie wpływała zaś na częstość późnej zakrzepicy, która była głównie związana z przedwczesnym przerwaniem leczenia przeciwplatekowego [60]. Natomiast w badaniach chińskich u chorych na cukrzycę w 24-miesięcznej obserwacji ryzyko zakrzepicy było podobne w grupie DES (1,9%) i BMS (2,02%) [61].

Przyczyny późnej zakrzepicy w DES pozostają niewyjaśnione. Główną rolę może odgrywać brak odnawiania się śródbłonna w obszarze naczyń, gdzie wszczepiono stent antyproliferacyjny. W badaniach histopatologicznych stwierdzono, że nawet po wielu miesiącach od zabiegu endotelizacja w DES jest mniejsza niż w BMS [62]. Ponieważ incydenty późnej zakrzepicy w stencie wystąpiły po zakończeniu terapii kłopidogrelem, można również sądzić, iż wydłużenie podwójnej terapii przeciwplatekowej może rozwiązać ten problem [63]. Dlatego też nowe zalecenia dotyczące podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu typu DES skupiają się głównie na czasie jej stosowania. Rekomenduje się co najmniej 12-miesięczny okres podwójnej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu powlekanego – klasa zaleceń IB, natomiast dłuższy (ponad rok) czas terapii kłopidogrelem ma klasę zaleceń IIBc. Ogólne zalecenia dotyczące wyboru DES albo BMS zmieniły się niewiele – wybór nadal pozostaje w gestii lekarza wykonującego zabieg i dokonującego bilansu ryzyka oraz korzyści [64].

W odniesieniu do zjawiska późnej zakrzepicy w stentach Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, uważa, że przedstawione analizy nie pozwalają obecnie na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, wymagają prowadzenia dalszej obserwacji, w celu uzyskania niezbędnych danych do oceny długotrwałego bezpieczeństwa DES. Przedstawione metaanalizy ze Szwajcarii celnie skomentował prof. Salim Yusuf, czołowa postać światowej kardiologii: „To nie restenoza w stencie zabija naszych pacjentów, lecz tysiące blaszek miażdżycowych, których nie dostrzegamy. Stabilną dławicę można skutecznie kontrolować za pomocą optymalnej farmakoterapii”.

Podsumowując, stenty uwalniające leki antyproliferacyjne stanowią przełom w zabiegowym leczeniu choroby wieńcowej. Skutecznie zmniejszyły one częstość restenozy, poważnych zdarzeń sercowych oraz konieczności ponownej interwencji u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 poddawanych zabiegom angioplastyki. Konieczna jest rozważna kwalifikacja pacjentów chorych na cukrzycę do zabiegów przezskórnych interwencji wieńcowych z użyciem stentów antyproliferacyjnych. Implantacja DES wiąże się bowiem z długotrwałym przyjmowaniem podwójnej terapii przeciwplatekowej, co zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych i utrudnia przeprowadzenie planowych zabiegów operacyjnych.

W 2008 r. Food and Drug Administration zaakceptowała dwa nowe stenty typu DES: stenty uwalniające zotarolimus (Endeavor) i ewerolimus (Xience). W porównaniu z wcześniejszymi DES w powyższych stentach wykorzystano stop kobaltowo-chromowy zamiast stali nierdzewnej oraz użyto bardziej biogodnych polimerów. Wydaje się, że nowe stenty typu DES w mniejszym stopniu zaburzają proces gojenia się ściany naczyń, wymagają jednak szerszych

badan klinicznych. Należy jednak pamiętać, że w przypadku stenotów antyproliferacyjnych pozostaje nadal wiele niewiadomych i konieczne są duże randomizowane badania dla potwierdzenia i uzupełnienia wskazań do ich stosowania. ■

Literatura

- C. Berry, J.C. Tardif, M.G. Bourassa: *Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management*, J Am Coll. Cardiol., vol. 49(6), 2007, s. 631-642.
- C. Berry, J.C. Tardif, M.G. Bourassa: *Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 49(6), 2007, s. 643-656.
- M.J. Magee, T.M. Dewey, T. Acuffi i in.: *Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass*, Ann. Thorac. Surg., vol. 72, 2001, s. 776-780; dyskusja: 780-781.
- N.W. Niles, P.D. McGrath, D. Malenka i in.: *Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 37, 2001, s. 1008-1015.
- D. Hasdai, C.B. Granger, S.S. Srivatsa i in.: *Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 35, 2000, s. 1502-1512.
- K.P. Morgan, A. Kapur, K.J. Beatt i in.: *Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention*, Heart, vol. 7, 2004, s. 732-738.
- A. Cieśliński, A. Pająk, P. Podolec, A. Rynkiewicz: *POLSCREEN – Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej*.
- Przeskórne interwencje wieńcowe. Wytyczne postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology-ESC)*, Kardiol. Pol., vol. 63, 2005, (supl. 3), s. 5.
- D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim i in.: *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon-angioplasty in the treatment of coronary artery disease*, N. Engl. J. Med., vol. 331, 1994, s. 496-501.
- A. Betriu, M. Masotti, A. Serra i in.: *Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 5, 1999, s. 1498-1506.
- C. Macaya, P.W. Serruys, P. Ruygrok i in.: *Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 2, 1996, s. 255-261.
- F. Kiemeneij, P.W. Serruys, C. Macaya i in.: *Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 6, 2001, s. 1598-1603.
- S.R. Wilson, B.A. Vakili, W. Sherman i in.: *Effect of diabetes on long-term mortality following contemporary percutaneous coronary intervention: analysis of 4,284 cases*, Diabet. Care, vol. 5, 2004, s. 1137-1142.
- M.P. Savage, D.L. Fischman, R.A. Schatz i in.: *Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty*, Clin. Cardiol., vol. 25, 2002, s. 213-217.
- A. Abizaid, R. Kornowski, G.S. Mintz i in.: *The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 32, 1998, s. 584-589.
- S. Elezi, A. Kastrati, J. Pache i in.: *Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 32, 1998, s. 1866-1873.
- T. Joseph, J. Fajadet, C. Jordan i in.: *Coronary stenting in diabetics: immediate and mid-term clinical outcome*, Catheter Cardiovasc. Interv., vol. 47, 1999, s. 279-284.
- P.W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij i in.: *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*, N. Engl. J. Med., vol. 331, 1994, s. 489-495.
- V. Mathew, B.J. Gerh, B.A. Williams i in.: *Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial*, Circulation, vol. 4, 2004, s. 476-480.
- J.E. Sousa, M.A. Costa, A. Abizaid i in.: *Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents*, Circulation, vol. 18, 2005, s. 2326-2329.
- B.J. Rensing, J. Vos, P.C. Smits i in.: *Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up*, Eur. Heart J., vol. 22, 2001, s. 2125-2130.
- M.C. Morice, P.W. Serruys, J.E. Sousa i in.: *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*, N. Eng. J. Med., vol. 23, 2002, s. 1773-1780.
- I. Moussa, M.B. Leon, D.S. Baim i in.: *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, vol. 19, 2004, s. 2273-2278.
- J. Schofer, M. Schluter, A.H. Gershlick i in.: *Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS)*, Lancet, vol. 362, 2003, s. 1093-1099.
- E. Schampaert, E.A. Cohen, M. Schluter i in.: *The Canadian study of sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS)*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 43, 2004, s. 1110-1115.
- E. Grube, S. Silber, K.E. Hauptmann i in.: *TAXUS I: six and twelve-months results from a randomised, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions*, Circulation, vol. 107, 2003, s. 38-42.
- A. Colombo, J. Drzewiecki, A. Banning i in.: *Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions*, Circulation, vol. 108, 2003, s. 788-794.
- G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox i in.: *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*, N. Engl. J. Med., vol. 350, 2004, s. 221-231.
- V. Aloke, I.F. Palacios, A. Kastrati i in.: *Drug-eluting stents for diabetes mellitus. A rush to judgment?*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 45, 2005, 479-483.
- M. Sabate, P. Jimenez-Quevedo, D.J. Angiolillo i in.: *Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial*, Circulation, vol. 112, 2005, s. 2175-2183.
- R.A. Corpus, P.B. George, J.A. House i in.: *Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 1, 2004, s. 8-14.
- R. Kornowski, S. Fuchs: *Optimization of glycemic control and restenosis prevention in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions*, J. Am. Coll. Cardiol., vol. 1, 2004, s. 15-17.
- M.C. Morice, A. Colombo, B. Meier i in.: *Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial*, JAMA, vol. 8, 2006, s. 895-904.
- S. Windecker, A. Remondino, F.R. Eberli i in.: *Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization*, N. Engl. J. Med., vol. 353, 2005, s. 653-662.
- A. Dibra, A. Kastrati, J. Mehilli i in.: *Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients*, N. Engl. J. Med., vol. 7, 2005, s. 663-670.
- Y.H. Kim, S.W. Park, S.W. Lee i in.: *Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease*, Circulation, vol. 20, 2006, s. 2148-2153.
- A. Kastrati, J. Mehilli, N. von Beckerath i in.: *Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial*, JAMA, vol. 293, 2005, s. 165-171.
- S.W. Lee, S.W. Park, Y.H. Kim i in.: *A randomized comparison of sirolimus- versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus*, J Am. Coll. Cardiol., vol. 52, 2008, s. 727-733.
- C. Stettler, S. Jenni, S. Allemann i in.: *Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of randomized controlled trials*, Heart, vol. 92, 2006, s. 650-657.
- A.T. Ong, J. Aoki, C.A. van Mieghem i in.: *Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from RESEARCH and T-SEARCH registries)*, Am. J. Cardiol., vol. 96, 2005, s. 358-362.

41. P. Urban, A.H. Gershlick, G. Guagliumi i in.: *Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry*, *Circulation*, vol. 113, 2006, s. 1434-1441.
42. P. Garg, S.T. Normand, T.S. Silbaugh, i in.: *Drug-eluting oraz bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry*, *Circulation*, vol. 118, 2008, s. 2277-2285.
43. S.M. Haffner, A.S. Greenberg, W.M. Weston i in.: *Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*, *Circulation*, vol. 106, 2002, s. 679-684.
44. S.M. Haffner: *Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state*, *Am. J. Cardiol.*, vol. 92, 2003, s. 18J-26J.
45. R.E. Law, W.P. Meehan, X.P. Xi i in.: *Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia*, *J. Clin. Invest.*, vol. 98, 1996, s. 1897-1905.
46. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: *Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease*, *N. Eng. J. Med.*, vol. 335, 1996, s. 217-225.
47. BARI Investigators: *Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, 2000, s. 1122-1129.
48. The BARI Investigators: *The final 10-year follow-up results from BARI randomized trial*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, 2007, s. 1600-1606.
49. *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*. *Eur. Heart J.*, vol. 28, 2007, s. 88-136.
50. P.W. Serruys, A.T. Ong, L.A. van Herwerden i in.: *Five year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial revascularization Therapies STUDY (ARTS) randomized trial*, *A. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, 2005, s. 575-581.
51. A.E. Rodriguez, J. Baldi, C. Fernandez Pereira i in.: *Five-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty With Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients With Multiple Vessel Disease (ERACI II)*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, 2005, s. 582-588.
52. W. Hueb, N.H. Lopes, B.J. Gersh i in.: *Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease*, *Circulation*, vol. 115, 2007, s. 1082-1089.
53. D.M. Bravata, A.L. Gienger, K.M. McDonald i in.: *Systematic review: The Comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery*, *Ann. Intern. Med.*, vol. 147, 2007, s. 703-716.
54. A.P. Kappetein, K.D. Dawkins, F.W. Mohr i in.: *Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease: insights from SYNTAX run-in phase*, *Eur. J. Cardiothorac.*, vol. 29, 2006, s. 486-491.
55. P.W. Serruys, M.C. Morice, A.P. Kappetein i in.: *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*, *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, 2009, s. 961-972.
56. BARDI 2D Study Group, R.L. Frye, P. August, M.M. Brooks i in.: *A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease*, *N. Eng. J. Med.*, vol. 360, 2009, s. 2503-2015.
57. E. Camenzind: *Safety of drug eluting stents: a meta-analysis of first generation DES programs*; A. Nordmann: *Safety of drug-eluting stents: insights from a meta-analysis. Hot Lines and Clinical Trial Updates*, World Congress of Cardiology, Barcelona, 2006.
58. M. Pfisterer, H.P. Brunner-La Rocca, P.T. Buser i in.: *Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit benefit of drug-eluting stents: an observation study of drug-eluting versus bare-metal stents*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, 2006, s. 2584-2591.
59. A.T. Ong, A. Hoye, J. Aoki i in.: *Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus or paclitaxel stent implantation*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 45, 2005, s. 947-953.
60. I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni i in.: *Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents*, *JAMA*, vol. 293, 2005, s. 216-230.
61. K.F. Dou, B. Xu, Y.J. Yang i in.: *Two-year clinical outcome after successful implantation of drug-eluting and bare metal stents in diabetic patients; results from a real-world single center registry*, *Chin. Med. J.*, vol. 122, 2009, s. 612-616.
62. M. Joner, A.V. Finn, A. Farb i in.: *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, 2006, s. 193-202.
63. D.W. Park, S.W. Park, K.H. Park i in.: *Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up*, *J. Am. Coll. Cardio.*, vol. 98, 2006, s. 352-356.
64. S.B. King III, S.C. Smith Jr., J.W. Hirshfeld i in.: *2007 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.*, vol. 51, 2008, s. 172-209.

otrzymano / received: 28.07.2009 r.
zaakceptowano / accepted: 04.09.2009 r.