

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

CRAIOVA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**STUDIUL FACTORILOR PREDICTIVI
ANATOMO-LEZIONALI AI RESTENOZEI
ÎN STENTUL CORONARIAN**

Rezumat

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Simona Gusti

Doctorand:

Dr. Daniel Niță

CRAIOVA

2015

1.INTRODUCERE

Încă din anii 90', implantarea de stenturi BMS ("bare metal stent") a devenit tratamentul intervențional de alegere pentru leziunile coronariene simptomatice. Aceasta se datorează riscului scăzut de restenoză, precum și rezultatelor clinice favorabile atunci când se compară cu angioplastia clasică [1]. Introducerea stenturilor eliberatoare de substanțe active ("drug eluting stent", DES) a adus un beneficiu suplimentar în ceea ce privește riscul de restenoză. Mai multe trialuri randomizate au demonstrat o reducere a acesteia în primele 12 luni de la ~30% la ~10%. În ciuda acestui avantaj, utilizarea stenturilor DES se asociază însă cu un risc crescut de tromboză foarte tardivă datorită întârzierii procesului de vindecare, ca efect al prezenței polimerului și substanței active. În plus, aceasta a presupus și o indicație de prelungire a tratamentului dublu antiagregant plachetar la mai mult de 12 luni post-implantare în ghidurile de specialitate, ceea ce impune precauții în anumite circumstanțe clinice [2, 3, 4]. Îmbunătățirile ulterioare în ceea ce privește platforma stentului, substanța activă și polimerul folosit s-au adresat acestui inconvenient. Rezultatele obținute pe termen lung (mai mult de 3-4 ani) arată că toate stenturile DES reduc nevoia de re-revascularizație și se dovedesc mai eficiente clinic atunci când se compară cu BMS [3, 5].

Beneficiul obținut prin folosirea DES nu este însă universal. Superioritatea acestora în ceea ce privește incidența restenozei în stent devine evidentă mai ales în cazul leziunilor considerate cu risc crescut. Pentru pacienții cu risc scăzut de restenoză sau pentru cei cu risc crescut de tromboză în stent datorită necesității întreruperii premature a tratamentului dublu antiagregant plachetar, BMS reprezintă o opțiune fezabilă [6, 7]. De fapt, mai multe cercetări arată că utilizarea stenturilor BMS constituie o bună alternativă pentru pacienții necomplianți sau cu contraindicații de tratament dublu anti-agregant pe termen lung, în vasele de diametru mare, în leziunile grafturilor venoase sau în caz de sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) [6].

Cu toate progresele înregistrate în ultimele decenii, restenoza în stent rămâne o problemă incomplet rezolvată. Nevoia de re-revascularizație la un an este de 6,7% atunci când se implantează DES și de 11% când se utilizează BMS, frecvent datorită restenozei în stent [8]. În același timp, stenturile BMS continuă să fie frecvent utilizate în multe centre de cardiologie

intervențională, argumentele fiind atât de ordin clinic, dar mai ales economic, folosirea DES fiind limitată datorită prețului ridicat. De fapt, studiile cost/eficiență în ceea ce privește DES, justifică implantarea acestora mai ales la pacienții cu risc crescut de restenoză. În Statele Unite ale Americii reducerea utilizării DES cu 50% la pacienții cu risc scăzut de restenoză poate diminua costurile în sistemul național de asigurări de sănătate cu 205 milioane dolari/an, cu o creștere modestă, de numai 0,5%, în ceea ce privește nevoia de re-revascularizație [9].

Privite în acest context, sunt justificate eforturile de identificare a variabilelor clinice și morfologice, precum și crearea unor modele de risc asociate cu restenoza în stentul BMS, cu scopul de a identifica pacienții care ar beneficia cel mai mult de implantarea DES. Astfel, se justifică și studiul nostru, efectuat în Centrul Clinic de Urgență de Boli Cardio-Vasculare al Armatei "Academician Vasile Cârdeș", care și-a propus crearea unui model de identificare al pacienților cu risc crescut de restenoză în stent, așa cum îi întâlnim noi în practica de zi cu zi.

2.SCOPUL ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul studiului: identificarea parametrilor asociați cu restenoza în stenturile "bare metal" și a unui model de predicție

Obiectivele studiului:

- identificarea factorilor clinici, anatomici și lezionali asociați cu restenoza în stent
- cuantificare lezională în funcție de scorul Syntax și relația cu restenoza în stent
- conceperea unui model de predicție caracteristic lotului studiat și a unui scor prognostic
- evaluarea comparativă a scorurilor prognostice existente cu noul scor predictiv
- evaluarea modului de prezentare clinică a pacienților cu restenoză în stent
- evaluarea modului de prezentare angiografică a stenturilor cu criterii de restenoză
- identificarea unor măsuri de prevenție a restenozei în stenturile "bare metal"

3.MATERIAL ȘI METODE DE LUCRU

Studiul a fost efectuat în Departamentul de Cardiologie Intervențională al Centrului Clinic de Urgență de Boli Cardio-Vasculare al Armatei "Academician Vasile Cârdeș" București pe un lot de pacienți tratați intervențional prin implantare de stenturi "bare metal" (BMS) pentru boală coronariană ischemică. În departamentul nostru se efectuează un număr de aproximativ 2500 proceduri anual, 40% dintre acestea fiind reprezentate de cele terapeutice intervenționale.

Studiul prezentat este unul prospectiv, cu o componentă retrospectivă și lot martor. Consider acest studiu unul de tip "real world" deoarece mi-am propus să studiez fenomenul de restenoză în stent așa cum apare în experiența și practica de zi cu zi a departamentului nostru, fără a efectua angiografie coronariană programată.

Lotul de studiu este reprezentat de 512 pacienți tratați intervențional prin implantare de stenturi BMS și care s-au adresat departamentului nostru în perioada ianuarie 2005- decembrie 2013 cu indicația de repetare a coronarografiei pe argumente clinice.

Criterii de includere în studiu:

-pacienți revascularizați intervențional prin implantare de stenturi "bare metal" (BMS) evaluați invaziv angiografic la mai puțin de un an de la procedură inițială,

Criterii de excludere din studiu:

- pacienți la care s-a implantat concomitent cel puțin un "drug eluting stent" (DES),
- pacienți cu implantare de stenturi la nivelul grafturilor arteriale sau venoase,
- pacienți cu rezultat angiografic suboptimal post-procedural inițial,
- pacienți cu evenimente cardiace majore în prima lună post-procedural,
- pacienți la care culegerea completă a datelor clinice și paraclinice nu s-a putut efectua din diverse motive,
- leziuni semnificative noi aparute

Pentru atingerea scopului și obiectivelor studiului nostru am folosit un protocol de lucru secvențial, în mai multe etape (figura 5.1):

A) Identificarea pacienților eligibili pentru studiu în funcție de indicația de repetare a coronarografiei, de rezultatul acesteia și de criteriile de includere și excludere;

B) Culegerea retrospectivă a datelor legate de angiografia inițială (indicația de evaluare invazivă, anatomia coronariană, localizarea, complexitatea și caracteristicile morfologice ale

leziunilor care au fost stentate), tratamentul intervențional subsecvent (indicația, numărul leziunilor și vaselor tratate intervențional, tipul, numărul și dimensiunile stenturilor implantate etc.); au fost astfel evaluați mai mulți parametrii angiografici (calcificările moderate sau severe, stenturile situate la nivelul bifurcațiilor complexe, analizate separat, atât cele implantate la nivelul vasului principal cât și celui secundar, prezența trombului, a ocluziilor totale mai vechi de 3 luni sau de vechime necunoscută etc.) precum și anumiți factori clinici și paraclinici din documentele medicale ale pacienților;

C) Culegerea datelor clinice și angiografice corespunzătoare momentului evaluării invazive de control (intervalul de timp procedură inițială-control angiografic, prezența criteriilor imagistice de restenoză în stent, modalitatea de prezentare clinică și angiografică a pacienților cu restenoză, tratamentul medical urmat și complianța la acesta, etc.);

D) Prelucrarea datelor, concluzii.

Am studiat asocierea variabilelor clinice și angiografice pentru pacienți cu sau fără restenoză în stent, pentru segmente coronariene stentate și pe grupuri de studiu. Restenoza în stent a fost definită angiografic ca stenoză recurentă cu un diametru procentual $\geq 50\%$ la nivelul stentului sau 5 mm adiacent acestuia, proximal sau distal. Lungimea stentului (lungimea stentată) a fost definită ca lungimea acestuia specificată de producător la presiunea nominală de inflație a balonului. În cazul folosirii mai multor stenturi, implantate în serie pentru tratarea aceleiași leziuni ("overlapping stents"), aceasta a fost definită ca suma lungimilor individuale. Diametrul stentului a fost definit în funcție de diametrul minim al acestuia, specificat de producător la presiunea nominală de inflație. În caz de postdilatare, a fost definit ca diametrul balonului folosit (specificat de producător la presiunea nominală). Datele legate de diagnostic, parametrii clinici și explorările paraclinice au fost culese prin anamneză și din documentele medicale ale pacienților. Toate leziunile inițiale, tratate prin implantare de stenturi BMS, au fost cuantificate morfologic folosind scorul SYNTAX și clasificarea ACC/ AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) a stenozei coronariene [10, 11]. Pentru fiecare pacient am calculat suma scorurilor SYNTAX/leziune tratată intervențional, plecând de la ipoteza că aceasta se corelează cu recurențele clinice și angiografice post-procedurale. Scorul obținut l-am numit scor SYNTAX intervențional (SYNTAX_i).

Prelucrarea statistică a datelor. Analiza bivariată a variabilelor continue, cu distribuție normală, s-a efectuat folosind teste parametrice (ex: Student T) și nonparametrice pentru cele cu

distribuție non-gaussiană (ex: Kruskal Wallis). S-a folosit ca prag de semnificație statistică $p < 0,05$. Analiza variabilelor calitative s-a realizat utilizând testul Pearson chi square (X^2), iar în cazul în care supozițiile acestuia au fost încălcate s-a folosit Fisher's exact test. S-a calculat OR și CI 95% și s-a utilizat pentru estimarea riscului relativ cu asumarea faptului că odds ratio supraestimează acest risc.

Dintre metodele de analiză multivariată, aplicabilă variabilelor studiate a fost regresia logistică. Aceasta a inclus doar datele angiografice. Pe baza modelului de regresie logică obținut, s-a creat un nou scor de prognostic al restenozei.

4.REZULTATE

Pe parcursul perioadei de studiu au fost identificați 512 pacienți eligibili, tratați intervențional pentru boala coronariană ischemică prin implantarea de stenturi "bare metal". Pe baza datelor obținute prin angiografia de control, aceștia au fost divizați în două grupuri: pacienți cu restenoză angiografică în cel puțin un stent implantat (398 pacienți, 77,7%) și pacienți fără criterii invazive de restenoză în stent (stenturi permeabile) (114 pacienți, 22,3%). Timpul mediu de la procedura inițială până la evaluarea invazivă de control a fost de 210 (± 35) zile pentru primul grup și de 280 (± 40) zile pentru cel de-al doilea grup.

În total, au fost analizate angiografic 808 segmente coronariene, 472 (58,42%) dintre acestea prezentând criterii imagistice de restenoză în stent. În schimb, 336 (41,58%) din segmentele examinate prezintă stenturi permeabile.

Analiza bivariată a factorilor demografici și clinici.

Am analizat comparativ parametrii clinici și demografici în funcție de prezența restenozei în stent la angiografia de control sau a stenturilor permeabile. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1.

Studiul factorilor clinico-demografici a relevat o medie de vârstă de $60,2 \pm 9,4$ ani pentru pacienții cu restenoză în stent și de $58,9 \pm 8,7$ pentru cei cu stenturi permeabile și o predominanță a celor de sex masculin.

S-a observat o asocierie semnificativă statistic între prezența diabetului zaharat, istoricul de tratament intervențional și restenoza în stent (OR= 2,23; CI 95% 1,19-4,17; $p=0,010$ respectiv OR=4,01; CI 95% 1,173-4,56; $p=0,014$) (figura 1). Tratamentul cu statine pare a avea efect protector (OR= 0,45; CI 95% 0,265-0,760; $p=0,002$).

	Pacienți cu restenoză (n=398)	Pacienți fără restenoză (n=114)	Student t (df)/Pearson chi square, X ² (df)	Valoare p
Factorii demografici				
Vârsta (ani)	60,2± 9,4	58,9± 8,7	1,346 (510)	0,179
Bărbați	60,3± 10,8	58,8± 8,5	0,931 (227)	0,323
Femei	60,1± 7,3	58,9± 9,1	0,989 (181)	0,353
Sexul pacienților			0,735 (1)	0,391
Masculin	224 (56,3%)	59 (51,8%)		
Feminin	174 (43,7%)	55 (48,2%)		
Mediul de proveniență			0,095 (1)	0,523
Rural	189 (47,5%)	58 (50,9%)		
Urban	209 (52,5%)	56 (49,1%)		
Nivel de studii			0,504 (1)	0,777
Inferioare	125 (31,4%)	34 (29,8%)		
Medii	153 (38,4%)	48 (42,1%)		
Superioare	120 (30,2%)	32 (28,1%)		
Factorii de risc cardiovasculari				
Diabet zaharat	89 (22,4%)	13 (11,4%)	6,671 (1)	0,010
HTA	159 (39,9%)	45 (39,5%)	0,008 (1)	0,927
Hipercolesterolemie	251 (63,1%)	71 (62,3%)	0,023 (1)	0,878
Fumat	164 (41,2%)	49 (43,0%)	0,115 (1)	0,734
Antecedente heredocolaterale și personale patologice				
Istoric familial de BCI	57 (14,3%)	14 (12,3%)	0,309 (1)	0,578
Boală arterială periferică	44 (11,1%)	14 (12,3%)	3,411 (1)	0,065
Boală cronică de rinichi	9 (2,3%)	1 (0,9%)	-	0,300
IMA în antecedente	29 (7,3%)	6 (5,3%)	0,570 (1)	0,450
PTCA în antecedente	39 (9,8%)	3 (2,7%)	6,046 (1)	0,014
Indicație inițială de PTCA				
IM cu supradenivelare de segment ST	47 (11,8%)	11 (9,7%)	0,412 (1)	0,521
IM fără supradenivelare de segment ST	37 (9,3%)	12 (10,5%)	1,254 (1)	0,504
Angină pectorală instabilă	84 (21,1%)	17 (14,9%)	1,570 (1)	0,210
Sindrom coronarian acut	168 (42,2%)	40 (35,1%)	1,431 (1)	0,232
Angină pectorală stabilă	198 (49,8%)	64 (56,1%)	1,874 (1)	0,171
Ischemie silențioasă	32 (8%)	10 (8,8%)	0,298 (1)	0,585
Tratamentul medicamentos				
Beta-blocante	321 (80,7%)	90 (78,9%)	0,163 (1)	0,687
Blocante canale Ca	69 (17,3%)	15 (13,2%)	1,128 (1)	0,288
IEC/Sartani	251 (63,1%)	75 (65,8%)	0,284 (1)	0,594
Diuretice	68 (17,1%)	14 (12,3%)	1,512 (1)	0,217
Statine	270 (67,8%)	94 (82,5%)	9,213 (1)	0,002
Aspirină	385 (96,7%)	112 (98,2%)	0,712 (1)	0,399
Clopidogrel	342 (85,9%)	104 (91,2%)	2,216 (1)	0,137
IEC, inhibitorii de enzimă de conversie; IM, infarct miocardic; BCI, boală cardiacă ischemică; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; HTA, hipertensiune arterială;				

Tabelul 1. Prezentarea factorilor demografici, clinici, pentru cele 2 loturi de pacienți cu sau fără restenoză

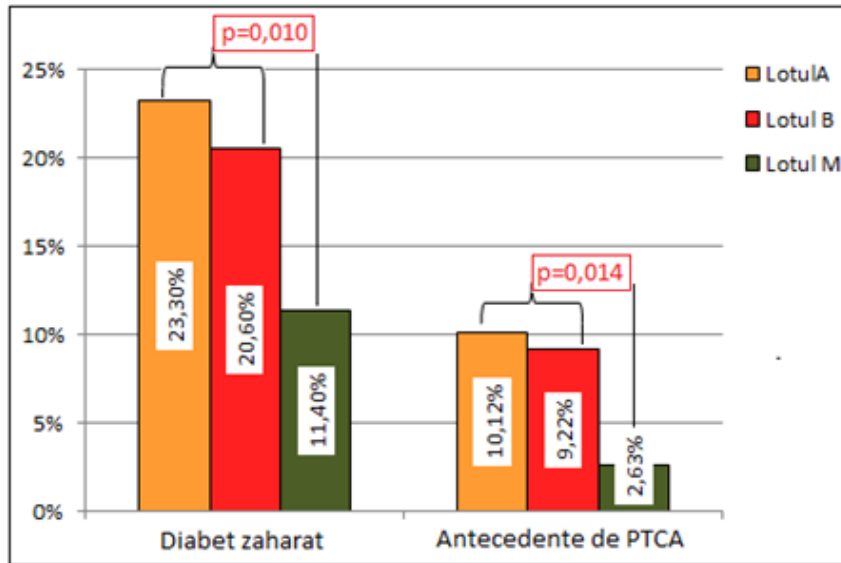


Figura 1: Parametrii clinici asociați semnificativ statistic cu restenoza în stent

Analiza bi- și multivariată a parametrilor angiografici.

Principalii parametrii angiografici studiați sunt prezentați în tabelul 2. La nivelul lotului de studiu am constatat o preponderență a pacienților cu sistem coronarian predominant drept, a leziunilor semnificative uniconariene și a localizărilor lezionale la nivelul arterei descendente anterioare.

Conform analizei bivariante am reținut că parametrii angiografici asociați semnificativ cu restenoza în stent sunt: diametrul $\leq 2,5$ mm (OR 2,56; CI 95% 1,85-3,55; $p < 0,001$), lungimea stentată > 28 mm (OR 2,80; CI 95% 1,91-4,10; $p < 0,001$), leziunile tip C (OR 2,22; CI 95% 1,65-3,00; $p < 0,001$), ostiale (OR 2,77; CI 95% 1,44-5,34; $p = 0,002$), inițial restenotice (OR 3,18; CI 95% 1,45-6,96; $p = 0,003$) și ocluzia totală cronică (OR 4,13; CI 95% 2,13-8,01; $p < 0,001$). Conform analizei multivariate lungimea stentului > 28 mm (OR 2,97; CI 95% 1,99-4,39; $p < 0,001$), diametrul $\leq 2,5$ mm (OR 2,50; CI 95% 1,78-3,45; $p < 0,001$) leziunile ostiale (OR 8,36; CI 95% 4,09-16,94; $p < 0,001$) și ocluzia totală cronică (OR 4,02; CI 95% 2,05-7,76; $p < 0,001$) se corelează independent cu restenoza în stenturile BMS. Diametrul $\geq 3,25$ mm (OR 0,34; CI 95% 0,24-0,49; $p < 0,001$), lungimea stentată ≤ 15 mm (OR 0,58; CI 95% 0,42-0,81; $p = 0,001$) reprezintă parametrii care se corelează semnificativ cu absența ulterioară a restenozei în stent.

	Restenoză în stent (472)	Fără restenoză în stent (336)	Pearson chi square X^2	Valoare p
Localizare stent				
A. descendentă ant.	217 (46%)	167 (49,7%)	0,949	0,329
A. circumflexă	104 (22%)	69 (20,5%)	0,180	0,671
A. coronară dreaptă	151 (32%)	100 (29,8%)	0,357	0,549
Diametru stent				
≤ 2,5 mm	182 (38,6%)	66 (19,6%)	32,13	<0,001
2,5- 3,25 mm	213 (45,1%)	138 (41,1%)	1,15	0,282
≥ 3,25 mm	77 (16,3%)	132 (39,3%)	52,82	<0,001
Lungime stent				
≤ 15 mm	99 (21%)	125 (37,2%)	24,99	<0,001
15-28 mm	238 (50,4%)	169 (50,3%)	0,001	0,971
>28 mm	135 (28,6%)	42 (12,5%)	28,81	<0,001
Tip leziune				
Tip A+B	253 (53,6%)	242 (72%)	27,29	<0,001
Tip C	219 (46,4%)	94 (28%)		
Ostială	44 (9,3%)	12 (3,6%)	9,19	0,002
Calcificată	51 (10,8%)	28 (8,3%)	1,09	0,295
Ocluzie totală cronică	58 (12,3%)	11 (3,3%)	19,28	<0,001
Leziune inițială				
restenotică	34 (7,2%)	8 (2,4%)	8,31	0,003
Prezență tromb	39 (8,3%)	26 (7,7%)	0,019	0,889
Bifurcație	16 (3,4%)	8 (2,4%)	0,387	0,533
Placă ulcerată	18 (4%)	11 (3,3%)	0,41	0,597

Tabel 2. Prezentarea factorilor angiografici în funcție de prezența sau absența restenozei în stent la angiografia de control

Dezvoltarea scorului de predicție a restenozei. Pe baza modelului de regresie logistică am conceput un scor angiografic de predicție a restenozei care a fost numit **scor de predicție al restenozei CCUBCVA (SPredRes)**. S-a folosit cel mai mic coeficient estimat, în cazul de față egal cu 0,53 (pentru lungimea stentului <15 mm), la care s-a raportat coeficientul estimat pentru fiecare regresor (parametru angiografic). Astfel în funcție de importanța coeficienților s-a atribuit un scor fiecărei variabile. S-a adăugat constanta 4 pentru a avea un scor minim egal cu 1. Formula după care s-a calculat scorul predictiv este următoarea:

$$\text{SPredRes} = 4 + 1.5D1 - 2D3 - L1 + 2L3 + 2.5Cto + 4Ost$$

Pentru fiecare parametru s-a făcut înmulțirea acestuia cu 0 sau 1, în funcție de prezența sau absența lui. Media SPredRes pentru leziunile stentate care vor prezenta restenoză

angiografică a fost de 5,3 (\pm 1,8), comparativ cu cel de 3,6 (\pm 1,6) pentru cele fără restenoză, diferența dintre cele două fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$). Cele 808 leziuni s-au împărțit în funcție de valorile scorului predictiv în patru quartile conform tabelului 3.

Cuartile scor PredRes	Total (n=808)	Restenoză (n=472)	Fără restenoză (n=336)	Chi square X^2	Valoare p
Cuartila 1 =[1; 3)	133 (16,5%)	29 (6,2%)	104 (31%)	73,06	<0,001
Cuartila 2 =[3; 4,5)	262 (32,4%)	130 (27,5%)	132 (39,3%)	12,25	<0,001
Cuartila 3 =[4,5; 6)	193 (23,9%)	130 (27,5%)	63 (18,7%)	8,26	0,004
Cuartila 4 =[6; 10]	220 (27,2%)	183 (38,8%)	37 (11%)	67,83	<0,001

Tabel 3. Prezentarea scorului predictiv în funcție de valoarea acestuia și prezența angiografică a restenozei în stent

Valorile SPredRes în cuartila 1 s-au asociat mai frecvent cu prezența stenturilor fără restenoză (31% versus 6,2%; $p < 0,001$). Aceeași situație am întâlnit-o și pentru cele aparținând cuartilei 2 (39,3% versus 27,5%; $p < 0,001$). În schimb, pentru cuartila 3 s-a observat o relaționare semnificativă cu restenoza în stent (27,5% versus 18,7%; $p = 0,004$), ce s-a menținut și pentru cuartila 4 (38,8% versus 11%; $p < 0,001$) (figura 2).

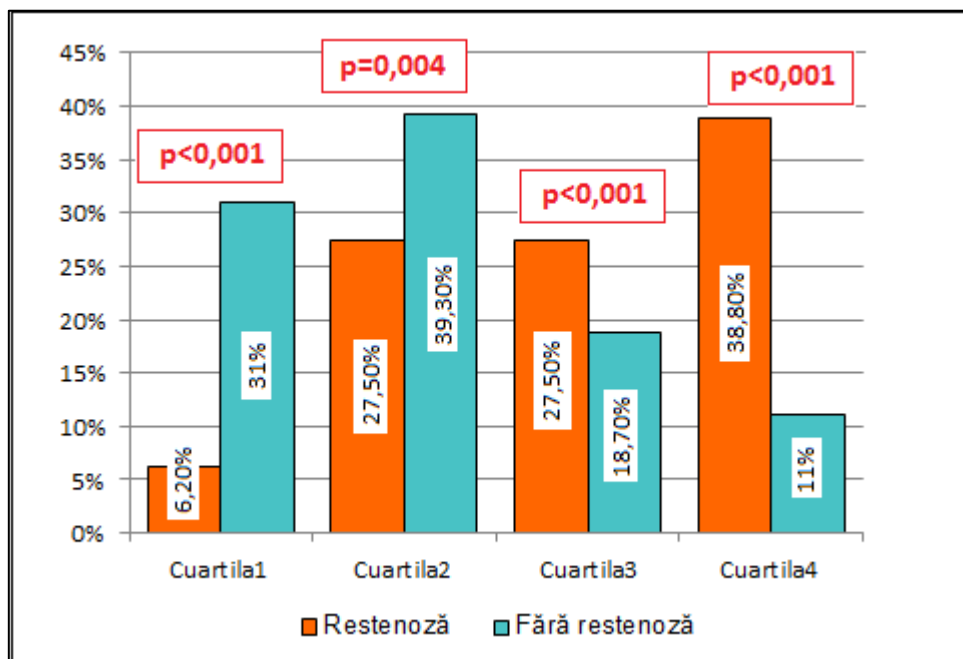


Figura 2. Distribuția stenturilor cu sau fără restenoză în funcție de valorile scorului predictiv

Analiza scorului Syntax. Media scorului Syntax_i calculată pentru lotul A+B (pacienți cu restenoză în stent) a fost de 8,6 (± 4,6) comparativ cu cea de 7,5 (±3,5) pentru lotul M (pacienți doar cu stenturi permeabile), diferența fiind nesemnificativă statistic (p=0,098). Valorile scorului Syntax_i s-au împărțit în quartile conform tabelului 4. Analiza comparativă a pacienților cu sau fără restenoză în funcție de valorile scorului Syntax_i aparținând quartilelor 1 și 2 arată că nu există diferențe semnificative statistic (18,6% versus 14,9%; p=0,365; 21,9% versus 26,3%; p=0,318). În schimb, valorile situate în cuartila 3 s-au întâlnit mai frecvent la pacienții cu stenturi permeabile (42,1% versus 31,6%; p=0,038). Cele aparținând cuartilei 4 predomină la nivelul grupului cu restenoză în stent (27,9% versus 16,7%; p=0,015)

Cuartilă Scor Syntax _i	Total (n=512)	Restenoză (n=398)	Fără restenoză (n=114)	Chi square X ²	Valoare p
Cuartila 1= [2; 5)	91 (17,8%)	74 (18,6%)	17(14,9%)	0,821	0,365
Cuartila 2= [5; 7)	117 (22,8%)	87 (21,9%)	30 (26,3%)	0,998	0,318
Cuartila 3= [7; 12)	174 (34%)	126 (31,6%)	48 (42,1%)	4,311	0,038
Cuartila 4= [12; 25,5]	130 (25,4%)	111 (27,9%)	19 (16,7%)	5,892	0,015

Tabel 4. Prezentarea comparativă a pacienților studiați în funcție de quartilele scorului Syntax_i

Analiza comparativă a celor două scoruri.

S-a observat că puterea de predicție a scorului predictiv este mai mare decât cea a scorului Syntax/leziune, care este relativ scăzută (AUC=0,750 pentru noul scor comparativ cu AUC=0,524 a scorului Syntax per leziune). Există o diferență importantă între curbele ROC trasate pentru cele două scoruri (tabel 5, figura 3).

Curba ROC	AUC CI, 95%	Index Youden	Sensibilitate	Specificitate
SPredRes	0.750 [0.741;0.768]	S ₁ = 4.8	P(S > S ₁ Rest = 1) =0.591	P(S < S ₁ Rest = 0) =0.785
Scor Syntax per leziune	0.524 [0.506;0.543]	S ₂ = 7.8	P(S > S ₂ Rest = 1) =0.185	P(S < S ₂ Rest = 0) =0.884

Tabel 5. Parametrii curbei ROC pentru scorul PredRes și scorul syntax per leziune

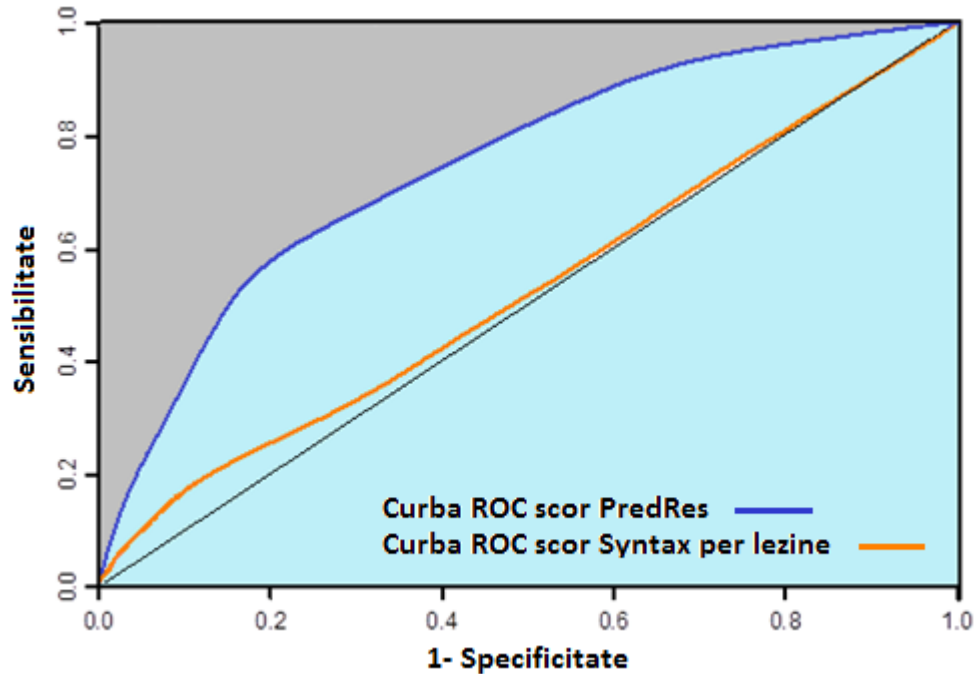


Figura 3. Prezentarea comparativă a curbelor ROC pentru scorul syntax per leziune și scorul predictiv de restenoză

Modalitatea de prezentare clinică a pacienților cu restenoză în stent.

În momentul efectuării angiografiei de control cei mai mulți pacienți au prezentat simptomatologie clinică de angină stabilă (206; 51,8%), urmați de cei cu angină instabilă (92; 23,1%) și de cei asimptomatici (64; 16,1%). Mai puțin frecvent am întâlnit pacienții cu infarct miocardic acut (36; 9 %).

S-au analizat comparativ cei 128 pacienții prezentând sindrom coronarian acut (infarct miocardic acut și angină instabilă) cu cei 270 pacienți cu angină stabilă sau asimptomatici. Parametrii semnificativ asociați cu sindromul coronarian acut, ca și formă de prezentare a pacienților cu restenoză în stent, sunt prezența fumatului (OR=2,878; CI 95% 1,865-4,440; $p<0,001$) și antecedentele de infarct miocardic acut (OR=3,853; CI 95% 1,762-8,426; $p<0,001$).

Modalitatea de prezentare angiografică a leziunilor cu restenoză în stent.

Cele 472 leziuni cu restenoză la angiografia de control au fost împărțite conform clasificării Mehran după cum urmează: tip 1 cele cu restenoză focală (159; 33,68%), tip 2 cele cu restenoză difuză în stent (197; 41,74%), tip 3 leziunile cu restenoză difuză ce depășeste stentul (79; 16,74%) și tip 4 cele cu ocluzie completă (37; 7,84%).

S-a analizat grupul compus din leziunile cu restenoză focală (tipul 1) comparativ cu cel care cuprinde leziunile cu restenoză difuză (tipul 2+ tipul 3). În primul lot s-au înregistrat 159 de leziuni (36,6%) iar în cel de-al doilea 276 leziuni (63,4%).

	Restenoză focală (n=159)	Restenoză difuză (n=276)	Chi square X^2	Valoare p
Diametru stent				
≤ 2,5 mm	58 (36,5%)	113 (40,9%)	0,666	0,414
2,5-3,25 mm	71 (44,7%)	123 (44,6%)	0	0,986
≥3,25 mm	30 (18,9%)	40 (14,5%)	1,125	0,289
Lungime stent				
≤ 15 mm	61 (38,3%)	29 (10,5%)	46,028	<0,001
15-28 mm	82 (51,6%)	134 (48,6%)	0,257	0,612
> 28 mm	16 (10,1%)	113 (40,9%)	44,644	<0,001
Leziune tip C	48 (30,2%)	155 (56,2%)	26,305	<0,001
Ocluzia totală cronică	19 (11,9%)	34 (12,3%)	0,013	0,910
Medie scor Syntax/ leziune	5,1 (±3)	5,6 (±3,4)	1,205	0,272
Medie scor PredRes	4,8 (±1,9)	5,6 (±1,2)	20,310	<0,001
Platfomă				
cobalt-crom	94 (59,1%)	162 (58,7%)	0,246	0,694
oțel inoxidabil	65 (40,9%)	114 (41,3%)	0,293	0,687

Tabel 6. Prezentarea parametrilor angiografici în funcție de prezența restenozei difuze sau focale

S-a observat că lungimea > 28mm și leziunile tip C s-au asociat cu restenoza difuză iar lungimea <15 mm cu cea focală. De astfel, s-a remarcat faptul că SPredRes face diferența între leziunile cu restenoză focală și cele cu restenoză difuză.

5. DISCUȚII

Observațiile noastre sunt concordante cu mai multe cercetări care arată că diabetul zaharat, antecedentele de tratament intervențional, lungimea mare și diametrul reduc al stentului, anumite caracteristici lezionale (leziuni tip C ACC/AHA, cele situate ostial sau ocluziile totale cronice) reprezintă factori corelați cu restenoza în stentul coronarian [12, 13, 14, 15].

S-a arătat că riscul de evenimente clinice și angiografice se corelează cu complexitatea morfologică a leziunilor tratate și severitatea bolii aterosclerotice [15, 16, 17]. De exemplu, în cazul folosirii DES, trialul LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) arată că un scor Syntax ≥16 este un predictor al evenimentelor cardiace majore și al

necesarului de re-revascularizație la un an [17]. În lotul analizat, pentru fiecare pacient am calculat scorul Syntax intervențional (Syntaxi) ca sumă a scorurilor individuale atribuite fiecărei leziuni tratate prin implantare de stent. Am plecat de la ipoteza că acesta se corelează cu recurențele angiografice post-procedurale. Media scorului Syntaxi calculată pentru pacienții cu restenoză în stent a fost de 8,6 (\pm 4,6) comparativ cu cea de 7,5 (\pm 3,5) pentru cei care prezintă doar stenturi permeabile, diferența fiind nesemnificativă statistic ($p=0,098$). Analizând relația scorului cu prezența restenozei în stent am observat o asocieră semnificativă a acesteia cu scorurile situate în cuartila 4 (≥ 12) (OR 1,93; 95% CI 1,12-3,31; $p=0,015$). Am reținut și că majoritatea pacienților bi- sau tricoronarieni prezintă valori ale scorului Syntaxi în această cuartilă, ceea ce sugerează că gradul de extindere al leziunilor aterosclerotice poate fi considerat un indicator al recurențelor angiografice. De altfel, aceasta este și una din informațiile oferite recent de Cassese S et al. care arată că boala coronariană multivasculară este unul din factorii corelați semnificativ cu restenoza în stenturile BMS sau DES [15].

Rezultatele obținute demonstrează că puterea de predicție a modelului propus este bună, el identificând cu acuratețe leziunile tratate prin implantare de stent BMS care vor dezvolta ulterior restenoză. Reprezentarea curbei ROC a scorului predictiv de restenoză susține această afirmație indicând o AUC de 0,75, spre deosebire, de exemplu, de cea de numai 0,63 calculată în trialul PRESTO [13]. Mai multe argumente fac ca acest scor predictiv sa fie foarte folositor în practica zilnică. În primul rând, scorul predictiv de restenoză CCUBCA poate identifica leziunile aflate la risc înalt pentru a dezvolta restenoză în stenturile BMS și care ar putea beneficia de implantarea DES. Puterea sa de predicție credem că este și un rezultat al modalității de calcul deoarece, spre deosebire de modelele propuse în trialurile PRESTO și EVENT, acesta încorporează atât factorii de risc pentru restenoza în stent cât și pe cei de protecție. Nu în ultimul rând, utilitatea sa derivă și din ușurința de cuantificare a parametrilor prin estimare vizuală, asemănător scorului Syntax, aceasta fiind practica frecventă în laboratoarele de angiografie.

În funcție de aspectul angiografic, Mehran et al. au clasificat restenozele în stent ca fiind difuze sau focale [18]. Această împărțire are valoare prognostică, riscul de revascularizație repetată fiind crescut în cazul intervențiilor pentru restenoze difuze, comparativ cu cele focale [18, 19]. Cele 472 leziuni restenotice incluse în studiul nostru au prezentat mai frecvent un aspect difuz, comparativ cu cel focal (33,68% tip1, 41,74% tip2, 16,74% tip 3 și 7,84% tip 4). Aceste

observații sunt concordante cu mai multe studii publicate care demonstrează că restenoza în stenturile BMS este mai frecvent difuză [18, 19, 20, 21]. Interesant, media scorului predictiv de restenoză este mai mare pentru stenturile cu restenoză difuză comparativ cu cele focale [5,6 ($\pm 1,2$) versus 4,8 ($\pm 1,9$); $p < 0,001$]. Se deduce că o valoare crescută a scorului prezice nu doar restenoză în stent ci și o formă mai agresivă de prezentare.

6.CONCLUZII

1. Diabetul zaharat reprezintă un factor clinic puternic asociat cu prezența restenozei în stent. Conform analizei bivariante, riscul estimat de restenoză în stenturile BMS este mai mare în prezența acestuia. Prezența tratamentului intervențional în antecedente și a istoricului de restenoză crește semnificativ riscul de recurență .

2. Dubla antiagregare pachetară cu aspirină și clopidogrel are influență minimă asupra fenomenului de restenoză. Tratamentul cu statine pare a avea efect protector.

3. Conform analizei multivariate lungimea stentului $> 28\text{mm}$, diametrul $\leq 2,5\text{ mm}$, leziunile ostiale și ocluzia totală cronică se corelează independent cu restenoza în stenturile BMS. Aceste caracteristici identifică un subset de leziuni care presupun un risc crescut de restenoză atunci când se implantează stenturi BMS și la care implantarea DES ar fi mult mai eficientă pentru prevenția recurențelor clinice și angiografice în primul an post-implantare.

5. Diametrul $\geq 3,25\text{ mm}$, lungimea stentată $\leq 15\text{ mm}$ reprezintă parametrii care se corelează semnificativ cu absența ulterioară a restenozei în stent.

6. Scorul Syntaxi (suma scorurilor individuale atribuite fiecărei leziuni tratate prin implantare de stent) se corelează semnificativ cu prezența restenozei în stent la valori ≥ 12 , complexitatea lezională cuantificată prin acest scor fiind un factor asociat cu riscul de evenimente clinice și angiografice în primul an post-implantare stenturi BMS

7. Scorul propus, scorul predictiv de restenoză CCUBCVA, demonstrează o bună abilitate în a diferenția leziunile coronariene stentate care vor dezvolta ulterior restenoză. Valori $\geq 4,5$ se corelează semnificativ cu prezența imagistică a restenozei în stent. Riscul estimat de restenoză crește de semnificativ atunci când valoarea calculată a scorului predictiv > 6 . Acesta este un scor morfologic, conceput pe baza caracteristicilor lezionale și dimensiunea stenturilor implantate,

care își dovedește puterea de predicție chiar și la pacienții cunoscuți a prezenta un risc crescut de restenoză în stent cum sunt cei diabetici și poate fi ușor calculat prin estimare vizuală.

8. Modalitatea clinică de prezentare a pacienților cu restenoză în stent este reprezentată de angina pectorală stabilă în mai mult de jumătate din cazuri (51,8%). Aproximativ o treime din pacienți s-au internat în vederea efectuării angiografiei de control cu diagnosticul de sindrom coronarian acut, predictorii clinici ai acestuia fiind fumatul și prezența infarctului miocardic acut în antecedente.

9. Forma difuză reprezintă modalitatea angiografică de prezentare a restenozei în primele 12 luni pentru mai mult de 50% din leziunile tratate intervențional prin implantare de stenturi BMS.

Partea originală a tezei constă în:

A) Identificarea variabilelor clinice sau angiografice asociate și descrierea fenomenului de restenoză în stent caracteristic activității curente, zilnice, a unui centru terțiar de cardiologie intervențională care tratează un spectru larg de afecțiuni coronariene, de la formele stabile până la sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST

B) Conceperea unui model și a unui scor de predicție care dovedește o bună acuratețe în identificarea leziunilor coronariene cu risc crescut de dezvoltare post-procedurală a restenozei angiografice în stent

Limitele studiului :

-principala limitare a studiului este aceea că este unul descriptiv, uni-centric, înrolând consecutiv pacienți care s-au adresat departamentului nostru și nu este randomizat

-inferența datelor pentru subgrupurile prezentate (leziuni de bifurcație, tratament intervențional în antecedente) este afectată de numărul redus de pacienți, ceea ce poate reprezenta un factor de confuzie

-absența datelor legate de factorii tehnici sau genetici care nu au fost evaluați

-pacienții din lotul martor nu au fost selectați în funcție de caracteristicile clinice sau angiografice ale pacienților din lotul principal

Bibliografie:

1. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 May 20;138(10):777-786.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L 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 Dec 6;124(23):e574-651.
3. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, Vlachojannis GJ, Jensen LO, Christiansen EH, Berencsi K, Valgimigli M, Orlandi C, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jun 16;65(23):2496-2507.
4. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and baremetal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009 Jun 30;119(25):3198-3206.
5. Kang SH, Park KW, Kang DY, Lim WH, Park KT, Han JK, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kandzari DE, Cohen DJ, Hwang SS, Kim HS. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *EurHeart J.* 2014 May;35(17):1147-1158.
6. Ben-Dor I, Waksman R, Pichard A, Lindsay J, Satler LF. The Current Role of Bare-Metal Stents. An evaluation of the importance of BMS in contemporary practice. *Cardiac Interventions Today.* Jan/Feb 2011:40-45
7. Morice MC, Urban P, Greene S, Schuler G, Chevalier B. Why are we still using coronary bare-metal stents? *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar 12;61(10):1122-1123.
8. Yeh RW, Normand SL, Wolf RE, Jones PG, Ho KK, Cohen DJ, Cutlip DE, Mauri L, Kugelmas AD, Amin AP, Spertus JA. Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2011 Oct 4;124(14):1557-1564.
9. Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ, Chhatriwalla A, Kennedy KF, Vilain K, Salisbury AC, Venkitachalam L, Lai SM, Mauri L, Normand SL, Rumsfeld JS, Messenger JC, Yeh RW. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med.* 2012 Aug 13;172(15):1145-1152.
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug;1(2):219-227

11. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988 Aug;78(2):486-502.
12. Park CB, Park HK. Identification of independent risk factors for restenosis following bare-metal stent implantation: Role of bare-metal stents in the era of drug-eluting stents. *Exp Ther Med*. 2013 Sep;6(3):840-846.
13. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr. Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Trilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2727-2731.
14. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, Marso SP, Pencina MJ, Cutlip DE, Mauri L, Kleiman NS, Cohen DJ; EVENT Investigators. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Aug;3(4):327-334.
15. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniček S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014 Jan;100(2):153-159.
16. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38.
17. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):272-277.
18. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic Patterns of In Stent Restenosis, Classification and Implication for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
19. Kini A, Marmur JD, Dangas G, Choudhary S, Sharma SK. Angiographic patterns of in-stent restenosis and implications on subsequent revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000 Jan;49(1):23-29.
20. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 30;56(23):1897-1907.

21.Hsieh IC, Hsieh MJ, Chang SH, Wang CY, Lee CH, Lin FC, Chen CC. Clinical and angiographic outcomes after intracoronary bare-metal stenting. PLoS One. 2014 Apr 11;9(4):e94319. doi: 10.1371/journal.pone.0094319. eCollection 2014.