

Zastosowanie stentów uwalniających leki w świeżym zawale serca – czy batalia dobiega końca? Od zwątpienia do aprobaty

Piotr Kübler¹, Krzysztof Reczuch^{1,2}

¹Klinika Kardiologii, Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

²Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Postępowanie Kardiologii Inter 2013; 9, 1 (31): 55–60

Streszczenie

Wprowadzenie na szeroką skalę stentów uwalniających leki (*drug-eluting stent* – DES) do elektrywnych interwencji przezskórnych spowodowało znaczące zmniejszenie zjawiska restenozy i potrzeby ponownych rewaskularyzacji w porównaniu ze stentami metalowymi (*bare metal stent* – BMS) i angioplastyką balonową. Pozycja interwencji polegającej na wszczępieniu DES podczas pierwotnej przezskórnej angioplastyki wieńcowej nie była jednak tak jednoznacznie ustalona. Wpływ na to miały doniesienia wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zwłaszcza późnej, po ich implantacji, co może się przekładać na zwiększoną śmiertelność. Przeprowadzono wiele badań klinicznych z randomizacją porównujących DES pierwszej generacji z BMS w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction* – STEMI). W większości z nich nie potwierdzono zwiększonej śmiertelności po implantacji DES, przy wykazanej redukcji liczby ponownych rewaskularyzacji. Jednak wyniki zarówno długoterminowych, wieloletnich obserwacji z tych badań, jak i nierandomizowanych rejestrów, tzw. *real world*, nie są tak jednoznaczne. Obecne od kilku lat na rynku DES nowej generacji mają nowoczesne konstrukcje, pokryte są bardziej neutralnymi polimerami i uwalniają nowe substancje. Mają one lepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności, także u pacjentów ze STEMI, niż stenty pierwszej generacji. W pracy dokonano przeglądu klinicznych badań z randomizacją, metaanaliz oraz rejestrów, w których porównywano DES z BMS u pacjentów ze świeżym STEMI. Zwrócono uwagę na aktualne miejsce i rolę DES nowej generacji, które mogą się okazać bezpiecznym i skutecznym wyborem w tej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: ostry zawał serca, stenty uwalniające leki.

Wstęp

Pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (*primary percutaneous coronary intervention* – PPCI) w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction* – STEMI) ma na celu jak najszybsze udrożnienie tętnicy dożawałowej, ważne jest jednocześnie jak najdłuższe utrzymanie tej drożności. Metoda ta jest istotnie skuteczniejsza pod względem redukcji śmiertelności od leczenia farmakologicznego [1], a angioplastyka z implantacją stentu metalowego (*bare metal stent* – BMS) wykazała przewagę w redukcji potrzeby ponownych rewaskularyzacji nad angioplastyką balonową [2]. Wprowadzenie na szeroką skalę stentów uwalniających leki (*drug-eluting stent* – DES) do elektrywnych interwencji przezskórnych spowodowało znaczące zmniejszenie zjawiska restenozy i potrzeby ponownych rewaskularyzacji [3]. Tymczasem pozycja interwencji

polegającej na wszczępieniu DES podczas PPCI przez wiele lat nie była tak jednoznacznie ustalona. Wpływ na to miały pierwsze, obejmujące populację ogólną doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy, zwłaszcza późnej, po ich implantacji, co może się przekładać na wzrost śmiertelności [4, 5].

Zakrzepica występuje zarówno po implantacji DES, jak i BMS [6, 7]. Na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie mają wpływ takie czynniki, jak niedopasowanie stentu do ściany naczynia, opóźnione gojenie śródbłonna czy podwyższone parametry zapalenia, które mogą występować częściej w DES niż BMS, oraz wiele czynników niezwiązanych ze stentem, np. obecność skrzepliny, oporność na leki przeciwplatekcyjne lub ich przedwczesne odstawienie. Duża część tych czynników może współistnieć w ostrym zawale serca [8, 9].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Kübler, Klinika Kardiologii, Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, Polska, tel.: +48 717 660 452, e-mail: pkubler75@gmail.com

Praca wpłynęła: 15.11.2012, przyjęta do druku: 21.01.2013.

W celu wyjaśnienia powyższych obserwacji przeprowadzono szereg badań klinicznych z randomizacją porównujących DES pierwszej generacji z BMS w STEMI – większość nie potwierdziła zwiększonej śmiertelności po implantacji DES, przy wykazanej redukcji liczby ponownych rewaskularyzacji. Jednak wyniki długoterminowych, wieloletnich obserwacji z tych badań oraz wyniki nierandomizowanych rejestrów, tzw. *real world*, nie są tak jednoznaczne. Obecne od kilku lat na rynku DES nowej generacji mogą okazać się bezpieczniejsze i skuteczniejsze u pacjentów ze STEMI niż stenty pierwszej generacji.

Badania z randomizacją

Przeprowadzono już kilkanaście dużych badań z randomizacją porównujących oba rodzaje stentów. W jednym z pierwszych badań – MULTISTRATEGY – pacjenci byli randomizowani do grupy stosującej tirofiban lub abcixymab, a następnie do grupy ze stentem uwalniającym sirolimus (*sirolimus-eluting stent* – SES) lub BMS [10]. Po 8 miesiącach liczba poważnych zdarzeń sercowych była istotnie mniejsza w grupie z SES (7,8%) niż w grupie z BMS (14,5%), głównie z powodu redukcji liczby ponownych rewaskularyzacji, przy porównywalnej częstości występowania zakrzepicy w stencie. Podobne wyniki przyniosło badanie TYPHOON, w którym 712 pacjentów randomizowano do grupy z SES lub BMS [11]. Punkt końcowy złożony ze zgonów, ponownych zawałów serca i ponownych rewaskularyzacji tego samego naczynia (*target vessel revascularization* – TVR) wystąpił w 7,3% przypadków w grupie z SES i 14,3% w grupie z BMS ($p = 0,004$) po 12 miesiącach obserwacji, podobnie z powodu redukcji liczby TVR. W badaniu SESAMI po 12 miesiącach wykazano redukcję występowania restenozy w grupie z SES w porównaniu z grupą z BMS (11,1% vs 15,4%; $p = 0,12$), przy braku różnic w pozostałych incydentach sercowo-naczyniowych u 320 pacjentów [12].

W badaniu PASSION porównywano stenty uwalniające paklitaksel (*paclitaxel-eluting stent* – PES) z BMS u 619 pacjentów ze STEMI [13]. W rocznej obserwacji nie wykazano istotnych różnic w zakresie zgonów sercowych, ponownych zawałów, ponownych rewaskularyzacji zmiany dozałowej (*target lesion revascularization* – TLR) czy zakrzepicy w stencie, przy zachowanej tendencji na korzyść PES (RR = 0,63, $p = 0,09$). W badaniu MISSION u 310 pacjentów ze STEMI oceniano częstość malapozycji stentu oraz wskaźnik utraty światła naczynia (*late-loss*) po implantacji SES lub BMS [14]. Utrata światła naczynia po 9 miesiącach była większa w grupie z BMS, a malapozycja stentu po 12 miesiącach wystąpiła częściej w grupie z SES (37,5% vs 12,5%; $p < 0,001$), co jednak nie przełożyło się na większą częstość występowania incydentów sercowych, przy zachowaniu rzadszej potrzeby ponownej rewaskularyzacji (SES 2,5% vs BMS 7,9%; $p = 0,03$). W kolejnym dużym badaniu z randomizacją DEDICATION u 626 chorych porównywano zastosowanie DES z BMS oraz użycie protekcji dystalnej z zabiegami bez protekcji [15]. W tym badaniu podobnie wskaźnik *late-loss*

był istotnie mniejszy po zastosowaniu DES, a punkt końcowy złożony ze zgonów sercowych, ponownych zawałów serca i ponownych TLR wystąpił w grupie z DES istotnie rzadziej (8,9% vs 14,4%; $p = 0,03$).

Mimo pewnych odmienności w konstrukcji powyższych badań i stosowanej terapii wspomagającej, nie wykazano istotnej różnicy w liczbie zgonów, ponownych zawałów serca lub zakrzepicy w stencie pomiędzy badanymi grupami, jednocześnie jednak w większości z nich stwierdzono redukcję liczby ponownych rewaskularyzacji po zastosowaniu DES (wskaźniki TVR lub TLR). Należy zwrócić uwagę, że powyższe badania z randomizacją obejmowały w większości czas obserwacji nie dłuższy niż rok, oczekiwano więc na wyniki obserwacji długoterminowych.

W dużej części z nich potwierdzono brak zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych po implantacji DES przy zmniejszonej liczbie ponownych rewaskularyzacji. W niektórych badaniach po zastosowaniu DES wykazano jednak zwiększoną śmiertelność z przyczyn sercowych niezwiązaną bezpośrednio z zawałem serca [16] oraz tendencję w kierunku zwiększonej częstości występowania późnej i bardzo późnej zakrzepicy z stencie w obserwacjach trwających do 5 lat [17, 18]. Należy pamiętać, że obserwacje te dotyczyły DES pierwszej generacji.

Wobec powyższych sprzeczności ważne wyniki przyniosło jedno z większych badań, obejmujące ponad 3,5 tys. pacjentów, z obserwacją trwającą obecnie już 3 lata – HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*). W badaniu tym u pacjentów ze STEMI porównywano zastosowanie biwalirudyny z łącznym zastosowaniem heparyny i antagonisty receptora IIb/IIIa oraz PES z BMS. Nie wykazano różnic w liczbie wszystkich dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy grupami z DES i BMS, odnotowano jednak istotną redukcję ponownych rewaskularyzacji zaopatrzonej zmiany w grupie z DES, zarówno w obserwacji krótko-, jak i długoterminowej [19]. Bardzo ciekawa jest subanaliza tego badania, w której na podstawie prostego wskaźnika restenozy wyodrębniono grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wystąpienia restenozy. Okazało się, że w grupie niskiego ryzyka rozwoju restenozy ponowną rewaskularyzację wykonywano porównywalnie często w grupie z PES i BMS [20]. Z klinicznego punktu widzenia ważne są zastosowane w tej analizie kryteria kwalifikujące do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia restenozy: średnica naczynia ≤ 3 mm, długość zmiany ≥ 30 mm oraz cukrzyca insulinozależna. Chorzy z tej grupy odnieśli największe korzyści z zastosowania DES.

Stenty uwalniające leki nowej generacji

Stenty uwalniające leki nowej generacji są dostępne już od co najmniej kilku lat, jednak czas obserwacji pacjentów po implantacji jest jeszcze stosunkowo krótki. Nowe konstrukcje mają w składzie bardziej zgodne biologicznie polimery (mające działać mniej prozapalnie i szkodliwie na

śródbłonek), polimery biodegradowalne lub nie posiadają polimeru. Uwalniają nowe substancje, takie jak ewerolimus, zotarolimus, biolimus.

Bezpieczeństwo DES nowej generacji (powlekanych ewerolimusem) w STEMI potwierdzono w badaniu EXAMINATION (*Evaluation of Xience V Stent in Acute Myocardial Infarction*). Zaletą badania były mało restrykcyjne kryteria włączenia (tzw. *all comers*), co przybliżyło badaną grupę do populacji leczonej na co dzień [21]. W porównaniu ze stentami kobaltowo-chromowymi nie stwierdzono różnic w zakresie złożonego punktu końcowego (zgon, zawał, jakkolwiek ponowna rewaskularyzacja), przy rzadszym występowaniu zakrzepicy w stencie oraz rzadszych TLR w grupie leczonej stentami z ewerolimusem w obserwacji rocznej. Jeszcze bardziej zachęcające wyniki przyniosło badanie COMFORTABLE-AMI (*Comparison of Biomatrix Versus Gazelle in ST-Elevation Myocardial Infarction*) [22]. Po implantacji stentów powlekanych biolimusem z biodegradowalnym polimerem uzyskano istotną redukcję liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z BMS w ciągu roku od STEMI (4,3% vs 8,7%; $p = 0,004$). Istotnie zmniejszyła się liczba TLR, a także liczba ponownych zawałów w obrębie naczynia dozawałowego, przy nieistotnych statystycznie różnicach w liczbie zakrzepic w stencie.

Stenty uwalniające leki nowej generacji porównywano także z DES pierwszej generacji. W badaniu XAMI (*XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction*) stenty uwalniające ewerolimus okazały się porównywalnie skuteczne i bezpieczne jak SES oraz wykazywały silną tendencję w kierunku redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w rocznej obserwacji (4,0% vs 7,7%; $p = 0,048$) [23]. Stenty uwalniające zotarolimus nie wykazały natomiast przewagi nad SES i PES pod względem występowania incydentów sercowo-naczyniowych [24], w jednym z badań uzyskano jednak nieistotną statystycznie tendencję w kierunku redukcji zakrzepicy w stencie [25]. W badaniu z wykorzystaniem optycznej tomografii koherentnej stwierdzono podobne pokrycie przęseł stentu śródbłonkiem w BMS i stentach uwalniających zotarolimus po 6 miesiącach od STEMI [26]. Ma to być zaletą nowych DES, polegającą na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie, charakterystycznej dla stentów pierwszej generacji, co wymaga jeszcze potwierdzenia w obserwacjach długoterminowych.

Metaanalizy badań z randomizacją

Stenty uwalniające leki zastosowane w STEMI oceniano także w dużych metaanalizach, obejmujących do kilkunastu badań klinicznych z randomizacją, choć należy zwrócić uwagę, że obejmowały one czas obserwacji przeważnie do 12 miesięcy i DES pierwszej generacji. Analiza Pasceri i wsp. objęła 7 badań (w sumie 2357 pacjentów) [27]. Poważne incydenty sercowe wystąpiły u 9,3% osób w grupie z DES w porównaniu z 17,6% w grupie z BMS (RR = 0,53, 95% CI: 0,43–0,66), w tym istotnie częstsze ponowne TLR w grupie

z BMS, przy podobnej śmiertelności w obu grupach. Analiza Dibra i wsp. objęła 14 badań klinicznych z randomizacją (7781 pacjentów) [28]. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon i ponowne zawały serca było porównywalne w grupie z DES i BMS (HR = 0,91, 95% CI: 0,75–1,09). Ryzyko reinterwencji było istotnie zredukowane po implantacji DES (HR = 0,41, 95% CI: 0,32–0,52). W tym badaniu wykazano także brak istotnych różnic dotyczących przeżycia między pacjentami z SES i PES. Kolejna duża metaanaliza objęła 13 badań klinicznych z randomizacją (7244 pacjentów). Wykazano redukcję TVR (5,11% vs 11,19%; $p < 0,0001$) oraz ponownych zawałów serca (3,03% vs 3,70%; $p = 0,02$) po implantacji DES, w porównaniu z BMS, bez zwiększenia częstości występowania zakrzepicy w stencie i zgonów po DES [29]. Jednocześnie stwierdzono przewagę SES nad PES w redukcji TVR, ale ograniczeniem analizy był czas obserwacji, który nie przekroczył 12 miesięcy.

Metaanaliza Brara i wsp. objęła 7350 pacjentów i dłuższy, 2-letni czas obserwacji. Potwierdzono redukcję ponownych rewaskularyzacji po zastosowaniu DES, bez wpływu na śmiertelność, częstość występowania ponownych zawałów serca lub zakrzepicy w stencie [30]. De Luca i wsp. przeanalizowali 11 badań klinicznych z randomizacją (w sumie 6298 pacjentów), w których okres obserwacji był jeszcze dłuższy, ponad 3-letni [31]. Nie wykazano różnic w zakresie łącznie śmiertelności, ponownych zawałów serca i zakrzepicy między dwoma rodzajami stentów, stwierdzono natomiast istotną redukcję TVR w grupie z DES (12,7% vs 20,1%, $p < 0,001$). Autorzy zwrócili jednak uwagę na częstsze występowanie późnej (powyżej 1 roku) zakrzepicy po implantacji DES (3,1% vs 1,4% w BMS) i późnych ponownych zawałów serca (6,6% w DES vs 3,0% w BMS). Podobne wnioski wyciągnęli Kalesan i wsp. w dużej metaanalizie 15 badań klinicznych z randomizacją – wczesne korzyści z zastosowania DES, w postaci redukcji ponownych rewaskularyzacji i zakrzepicy w ciągu 1 roku, są równoważone przez zwiększone ryzyko wystąpienia późnej zakrzepicy w kolejnych latach obserwacji [32].

Rejestry

Wyniki pierwszych, niewielkich rejestrów z 2004 roku nie wykazywały istotnych różnic między DES pierwszej generacji i BMS zastosowanymi w STEMI [33]. Kolejne dane rejestrowe wskazywały na korzyści ze stosowania DES, głównie dotyczące redukcji ponownych rewaskularyzacji w obserwacji krótkoterminowej. W obserwacji 3-letniej w rejestrach RESEARCH i T-SEARCH (505 pacjentów) liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych była jednak porównywalna, wykazano nawet tendencję w kierunku częstszego występowania zakrzepicy w DES (BMS 1,6%, SES 2,7%, PES 2,9%; $p = \text{NS}$) [34].

Sporo zamieszania przyniósł kolejny rejestr – GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), którego wstępne wyniki przedstawiono na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2007 roku. Chociaż nie wykazano w nim różnic po zastosowaniu DES (u 569 pa-

cientów) i BMS (u 1729 pacjentów) w obserwacji do 180 dni od zawału, istotnie zwiększyła się śmiertelność po implantacji DES w okresie między 180. a 730. dniem od zawału [35]. Niedawno opublikowano wyniki wieloletniej obserwacji z dużej bazy 1463 pacjentów po STEMI, w której wykazano większą częstość występowania bardzo późnej (> 1 roku) zakrzepicy oraz ponownych zawałów serca po implantacji DES [36]. W tej analizie implantacja DES była jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka występowania bardzo późnej zakrzepicy w stencie (HR = 3,79, 95% CI: 1,64–8,79; $p = 0,002$).

W przeciwieństwie do tych danych w innych dużych rejestrach wykazano redukcję ryzyka zgonu po wszczepieniu DES w porównaniu z BMS. W rejestrze ze stanu Nowy Jork stwierdzono redukcję ryzyka zgonu po zastosowaniu DES (1154 pacjentów) w porównaniu z BMS (772 pacjentów) (5,0% vs 8,6%; $p = 0,007$) [37], a w rejestrze ze stanu Massachusetts obejmującym 7217 pacjentów ze STEMI potwierdzono redukcję zgonów u pacjentów po implantacji DES w porównaniu z BMS w 2-letniej obserwacji (8,5% vs 11,6%; $p = 0,008$) [38]. Również w naszych obserwacjach DES okazały się nie gorsze od BMS pod względem bezpieczeństwa i skuteczności [39].

Wątpliwości

W badaniach klinicznych z randomizacją wykorzystywane są określone kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów. Skutkuje to tym, że chorzy włączeni do badań nie odzwierciedlają w pełni charakteru populacji hospitalizowanych na co dzień pacjentów. Do najczęstszych kryteriów wyłączenia należą: wstrząs kardiogeny, późna faza zawału, ratunkowa PCI po fibrynolizie czy podeszły wiek. Dlatego należy analizować również wyniki dużych rejestrów i wyciągać wnioski na podstawie różnych źródeł. Dla określonych subpopulacji wybór terapii może być odmienny niż dla pozostałych.

Nie ma jednoznacznych danych, czy 12-miesięczne stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego po implantacji DES jest dla wszystkich optymalnym postępowaniem. Pewne grupy chorych mogą skorzystać z wydłużenia, a pewne ze skrócenia terapii. W związku z występowaniem zjawiska oporności na kwas acetylosalicylowy i klopidogrel swoje miejsce zaczynają znajdować nowe grupy leków przeciwplatekowych, które badane są także w warunkach ostrego zawału serca. Należy też zaznaczyć, że zalecenie przyjmowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego przez wymagany czas nie jest przez część pacjentów respektowane, co dramatycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy w DES.

Wnioski

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 roku dotyczące postępowania w STEMI zalecają stosowanie DES przy braku przeciwwskazań do przedłużonego podwójnego leczenia przeciwplatekowego – w klasie IIa [40]. Również wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych zalecają obecnie stosowanie DES

w STEMI w klasie IIa (wcześniej IIb) [41]. Eksperti Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie wykluczają stosowania tych DES, których skuteczność potwierdzono w selekcyjnej grupie pacjentów ze STEMI [42].

Wydaje się, że do wyboru stentu u pacjentów z zawałem serca – podobnie jak do wielu trudnych decyzji w medycynie – trzeba podejść zdroworozsądkowo i indywidualnie. Należy ocenić korzyści, jakie daje użycie DES, polegające na redukcji występowania restenozy, w odniesieniu do ewentualnego zwiększonego ryzyka wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie. Stenty uwalniające leki znalazły już swoje miejsce w leczeniu STEMI, ale nie u wszystkich pacjentów. Jeśli zmiana jest złożona, obejmuje bifurkacje, długie odcinki, cienkie naczynia, a dodatkowo pacjent ma cukrzycę – warto użyć DES. Restenoza nie jest zjawiskiem łagodnym i u ponad 1/3 pacjentów objawia się dławicą niestabilną lub zawałem [43], dlatego należy jej zapobiegać. Jeżeli natomiast podejrzewa się brak współpracy z pacjentem pod względem przyjmowania leków, planowany jest zabieg w ciągu kolejnych 12 miesięcy lub ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych ocenia się jako podwyższone – lepiej użyć BMS. Problemem jest to, że decyzja w ostrej fazie zawału musi zapaść szybko, a informacje z wywiadu często są niepełne.

Podsumowując – mamy coraz więcej danych o przewadze DES nowej generacji, o ich większym bezpieczeństwie i skuteczności. Redukują one potrzebę ponownych rewaskularyzacji, przy tylko nieznacznie podwyższonym ryzyku wystąpienia późnej i bardzo późnej zakrzepicy w stencie. Wydaje się, że batalia zostanie rychło rozstrzygnięta właśnie na ich korzyść, choć musi to zostać ostatecznie potwierdzone w kolejnych badaniach z dłuższym okresem obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW i wsp. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008; 126: 37-44.
3. Kastrati A, Mehilli J, Pache J i wsp. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-1039.
4. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT i wsp. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-2591.
5. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U i wsp. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-1019.
6. Tollefson TR, Newby LK, Harrington RA i wsp. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). *Am J Cardiol* 2003; 92: 330-333.
7. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K i wsp. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.

8. Hong MK, Mintz GS, Lee CW i wsp. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113: 414-419.
9. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR i wsp. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-1058.
10. Valgimigli M, Campo G, Percoco G i wsp. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1788-1799.
11. Spaulding C, Henry P, Teiger E i wsp. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093-1104.
12. Menichelli M, Parma A, Pucci E i wsp. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1924-1930.
13. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen M i wsp. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1105-1113.
14. Van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW i wsp. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 618-626.
15. Kelbaek H, Thuesen L, Helquist S i wsp. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. *Circulation* 2008; 118: 1155-1162.
16. Kaltoft A, Kelbaek H, Thuesen L i wsp. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the randomized DEDICATION trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 641-645.
17. Boden H, van der Hoeven BL, Liem SS i wsp. Five-year clinical follow-up from the MISSION! Intervention Study: sirolimus-eluting stent versus bare metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, a randomised controlled trial. *Eurointervention* 2011; 7: 1021-1029.
18. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ i wsp. 5-Year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Int* 2011; 4: 24-29.
19. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ i wsp. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946-1959.
20. Stone GW, Parise H, Witzensichler B i wsp. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1597-1604.
21. Sabate M, Cequier A, Iniguez A i wsp. Rationale and design of the EXAMINATION trial: a randomised comparison between everolimus-eluting stents and cobalt-chromium bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction. *Eurointervention* 2011; 7: 977-984.
22. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M i wsp. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction. The COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 777-787.
23. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA i wsp. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 381-387.
24. Kang WC, Ahn T, Lee K i wsp. Comparison of zotarolimus-eluting stents versus sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the Korean Multicentre Endeavor (KOMER) acute myocardial infarction (AMI) trial. *EuroIntervention* 2011; 7: 936-943.
25. Lee CW, Park DW, Lee SH i wsp. Comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-, sirolimus-, and paclitaxel-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1370-1376.
26. Guagliumi G, Sirbu V, Bezerra H i wsp. Strut coverage and vessel wall response to zotarolimus-eluting and bare-metal stents implanted in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the OCTAMI (Optical Coherence Tomography in Acute Myocardial Infarction) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 680-687.
27. Pasceri V, Patti G, Speciale G i wsp. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153: 749-754.
28. Dibra A, Tiroch K, Schulz S i wsp. Drug-eluting stents in acute myocardial infarction: updated meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 345-357.
29. Piscione F, Piccolo R, Cassese S i wsp. Effect of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials and an adjusted indirect comparison. *Eurointervention* 2010; 5: 853-860.
30. Brar S, Leon M, Stone G i wsp. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1677-1689.
31. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C i wsp. Drug-eluting versus bare-metal stents in primary angioplasty. A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 611-621.
32. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K i wsp. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 977-987.
33. Lemos PA, Saia F, Hofman SH i wsp. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 704-708.
34. Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM i wsp. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1027-1032.
35. Steg PG, Fox KA, Eagle KA i wsp. Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2009; 30: 321-329.
36. Brodie B, Pokharel Y, Fleishman N i wsp. Very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction: a 15-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol Int* 2011; 4: 30-38.
37. Hannan EL, Racz M, Walford G i wsp. Drug-eluting versus bare metal stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Int* 2008; 1: 129-135.
38. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P i wsp. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359: 1330-1342.
39. Kübler P, Jankowska EA, Ferenc M i wsp. Comparison of drug-eluting stents to bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction in long-term follow-up. *Kardiologia Pol* 2013; 71: 25-31.

40. Steg G, James SK, Atar D i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-2619.
41. Kushner FG, Hand M, Smith SC i wsp. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241.
42. Witkowski A, Opolski M, Dudek D i wsp. Current status of drug-eluting stents and drug-eluting balloons in patients with stable coronary artery disease: an expert consensus document of the Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions and the Polish Cardiac Society. *Postep Kardiol Inter* 2011; 7: 20-55.
43. Chen MS, John JM, Chew DP i wsp. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260-1264.