

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Damiana Maciejewskiego

Promotor: prof. dr hab. Piotr Odrowąż-Pieniążek

Temat pracy doktorskiej: „*Percutaneous transluminal angioplasty of supra-aortic vessels with particular emphasis on the radial approach*”

(„Przegląd możliwości leczenia zwężeń tętnic dogłowych ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów z dostępu promieniowego”) – cykl publikacji

Udar mózgu pozostaje jedną z przodujących przyczyn niepełnosprawności u dorosłych oraz drugim pod względem częstości powodem zgonów.

Najczęstszą postacią udaru mózgu jest udar niedokrwienny (około 85-90% chorych), a co czwarty z nich spowodowany jest patologią miażdżycową przedczaszkowych odcinków tętnic szyjnych. Istotne zwężenie tętnicy szyjnej definiuje się jako zwężenie co najmniej 50%, a ciężkość zwężenia ocenia się metodą z badania North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

Drugim co do częstości miejscem występowania zwężeń miażdżycowych w obrębie tętnic dogłowych jest tętnica kręgowa. Blisko jedna czwarta udarów niedokrwiennych jest zlokalizowana w obrębie tylnego kręgu unaczynienia i około 20% z nich dotyczy zwężeń zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy kręgowej.

Powszechną metodą leczenia zwężeń tętnic szyjnych od lat 50-tych XX wieku jest chirurgiczna metoda endarterektomii (CEA), chociaż przezskórny zabieg stentowania stał się równorzędną alternatywną metodą leczenia, szczególnie w sytuacjach wysokiego ryzyka operacyjnego.

Optymalne leczenie zewnątrzczaszkowych zwężeń tętnic kręgowych nadal podlega dyskusji. W przypadku utrzymywania się objawów pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego można zastosować leczenie inwazyjne. Wraz z rozwojem nowych technologii stosowanych podczas zabiegów endowaskularnych, przezskórny zabieg angioplastyki z implantacją stentu stał się alternatywną opcją leczenia w porównaniu do leczenia chirurgicznego.

Standardowym dostępem wykorzystywanym podczas przezskórnych zabiegów endowaskularnych tętnic dogłowych jest tętnica udowa. Aczkolwiek w przypadkach nietypowego wariantu anatomicznego łuku aorty i tętnic dogłowych lub zaawansowanej choroby tętnic kończyn dolnych mogą wymagać alternatywnego dostępu jak tętnica promieniowa czy ramienna.

CELE

Celem pracy była ocena wyników bezpośrednich i odległych angioplastyki tętnicy kręgowej lub tętnicy szyjnej ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów z dostępu promieniowego lub ramiennego. Podjęto próbę identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka restenozy po przebytym zabiegu angioplastyki tętnicy kręgowej z uwzględnieniem rodzaju zastosowanego stentu. Podjęto także próbę oceny stanów klinicznych wymagających przeprowadzenia zabiegu stentowania tętnicy szyjnej z dostępu promieniowego lub ramiennego.

MATERIAŁ I METODYKA

Rozprawę doktorską zaplanowano jako cykl tematycznych publikacji, a badania wchodzące w skład niniejszego cyklu został przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, zgodnie z wymogami lokalnej komisji bioetycznej.

Do badania włączono 392 chorych, u których w latach 2003-2016 wykonano 428 zabiegów angioplastyki tętnicy kręgowej w odcinku V0-V1 z implantacją stentów powlekanych DES I i II generacji oraz niepowlekanych lekiem antymitotycznym BMS. Między innymi wśród tych zabiegów między 2010 a 2014 rokiem wykonano 15 zabiegów stentowania tętnicy kręgowej z dostępu promieniowego.

W przypadku zabiegów angioplastyki tętnicy szyjnej z implantacją stentu, między 2013 a styczniem 2020 roku wśród 2253 procedur, 67 (3%) chorych zostało zakwalifikowanych do zabiegu z dostępu promieniowego lub ramiennego.

U wszystkich chorych zebrano dane dotyczące współistnienia czynników ryzyka miażdżycy, obraz kliniczny i historię choroby z uwzględnieniem dotychczasowych zabiegów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto wykonywano badania biochemiczne w tym parametrów stanu zapalnego (biało C-reaktywne).

Rewaskularyzację wykonywano w przypadku objawowego zwężenia tętnicy kręgowej przekraczającego co najmniej 60% lub w wyniku przesunięcia blaszki miażdżycowej podczas zabiegu stentowania tętnicy podobojczykowej z następowym istotnym ograniczeniem napływu do tętnicy kręgowej. Większość zabiegów stentowania tętnicy kręgowej wykonano z dostępu udowego. W przypadku braku dostępu lub niekorzystnych uwarunkowań anatomicznych stosowano dostęp z tętnicy promieniowej. Sukces techniczny zabiegu definiowano gdy rezydualne zwężenie wynosiło <30%.

Ocenę kliniczną oraz powikłania w ciągu 30 dni, restenozę lub niedrożność w stencie oraz całkowite przeżycie porównano między grupą DES oraz BMS. Pacjenci byli kontrolowani przed wypisem, po 6 i 12 miesiącach, a następnie w odstępach rocznych. Badania kontrole obejmowały ocenę kliniczną, rejestrację ewentualnych MACCE, badanie DUS lub CTA. W przypadku podejrzenia restenozy/niedrożności w stencie w nieinwazyjnych badaniach obrazowych ze współistniejącym nawrotem objawów przeprowadzano bezpośrednią weryfikację angiograficzną. Restenozę definiowano jako redukcję średnicy światła w stencie o co najmniej 50%.

Stentowanie tętnicy szyjnej wykonywano u bezobjawowych pacjentów z co najmniej 70% zwężeniem tętnicy oraz u objawowych z co najmniej 50% zwężeniem tętnicy potwierdzonym w badaniu angiograficznym wg kryteriów NASCET. Sukces techniczny zabiegu definiowano gdy rezydualne zwężenie wynosiło poniżej 30% wg kryteriów NASCET.

Złożony punkt końcowy składał się z zawału serca, udaru oraz zgonu w przeciągu 30 dni od wykonania zabiegu i porównany został z dopasowaną grupą po przebytych zabiegu z dostępu udowego. Ocena kliniczna oraz badanie DUS były przeprowadzone przed zabiegiem, podczas wypisu oraz po 30 dniowym okresie obserwacji.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Zmienne jakościowe zostały zaprezentowane w formie częstości i odsetków. Zmienne ilościowe zostały przedstawione jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe.

Analiza pomiędzy DES i BMS oraz pomiędzy DES I, DES II generacji i BMS była wykonana przy pomocy testu t-Studenta, jednoczynnikowej analizy wariancji oraz w razie konieczności testu Chi2. Celem identyfikacji czynników prognostycznych restenozy w obserwacji odległej wykonano wstępnie analizę jednoczynnikową. Zidentyfikowane tym sposobem zmienne, które osiągnęły istotność statystyczną na poziomie <0.1 , włączono do analizy wieloczynnikowej modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki tej analizy zostały przedstawione jako ryzyko hazardu (hazard ratio – HR) oraz 95% przedział ufności (Confidence Interval – CI). Analiza przeżycia została wykonana w oparciu o model Kaplana-Meier'a.

U pacjentów poddanych zabiegom stentowania tętnicy szyjnej wykorzystano metodę Propensity Score Matching. Zmienne jakościowe były analizowane przy pomocy dokładnego testu Fishera albo Chi2, natomiast zmienne ilościowe z zastosowaniem testu t-Studenta albo testu U Manna-Whitney'a.

Analiza statystyczna została wykonana w programie Statistica 9.0 lub 13.0 oraz SPSS 23.0. Istotność statystyczną testów przyjęto na poziomie $p < 0.05$.

UZYSKANE WYNIKI I OMÓWIENIE PRAC

Wyniki przedstawiono w 3 publikacjach.

W pracy pt: „**Transradial approach for vertebral artery stenting**” oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji objawowych zwężeń tętnic kręgowych z dostępu promieniowego. W grupie 15 pacjentów w średnim wieku 66.4 ± 7.4 lat poddanych rewaskularyzacji miażdżycowego zwężenia tętnicy potwierdzono wysoką 100% skuteczność zabiegu bez poważnych powikłań okołozabiegowych, w tym zgonu, udaru, przejściowego niedokrwienia mózgu czy zawału serca.

W jednym przypadku po implantacji stentu wystąpiła bezobjawowa dyssekcja brzeżna niewymagająca dodatkowej interwencji. W czasie obserwacji (średnio 28 miesięcy) u 12 z 15 pacjentów stwierdzono ustąpienie objawów przewlekłego niedokrwienia, ponadto u żadnego chorego nie zaobserwowano nowych objawów neurologicznych. Zanotowano jeden zgon o nieznanym przyczynie 20 miesięcy od zabiegu angioplastyki. W dwóch przypadkach podczas kontrolnego badania USG wysunięto podejrzenie restenozy w stencie, które nie zostały potwierdzone w badaniu CTA. Ponadto u jednego chorego z nawrotem objawów oraz podejrzeniem restenozy w stencie w badaniu USG wykonanym 12 miesięcy od rewaskularyzacji, w badaniu CTA stwierdzono graniczną (50%) restenozę w stencie. Ostatecznie chory został zakwalifikowany do leczenia zachowawczego.

W pracy pt: „**Comparison of drug-eluting and bare metal stents for extracranial vertebral artery stenting**” oceniono bezpieczeństwo oraz długotrwałą skuteczność zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji objawowych zwężeń tętnic kręgowych ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju zastosowanego stentu. Ponadto podjęto próbę identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka nawrotu zwężenia po skutecznej angioplastyce tętnicy kręgowej.

Badaniem objęto 392 kolejnych pacjentów, u których wykonano 428 skutecznych zabiegów stentowania tętnic kręgowych w odcinku V0-V1. Wśród tych zabiegów u 144 chorych w średnim wieku 66.6 ± 8.5 lat implantowano łącznie 148 stentów DES, natomiast u 270 pacjentów w średnim wieku 67.5 ± 8.6 lat implantowano 280 stentów BMS.

Wykazano wysoką, wynoszącą 96.7% w grupie DES oraz 94.6% w grupie BMS skuteczność rewaskularyzacji przezskórnej tętnicy kręgowej przy częstości poważnych powikłań okołozabiegowych wynoszącej 1.4% (2 przypadki) w grupie DES oraz 2.2% (6 przypadków) w grupie BMS.

W okresie 30-dniowej obserwacji zarówno w grupie DES jak i BMS nie zarejestrowano udaru lub TIA, zawału mięśnia sercowego czy zgonu, ponadto stwierdzono ustąpienie objawów niedokrwienia z tylnego kręgu unaczynienia u 90.3% pacjentów leczonych DES oraz u 92.2% z grupy BMS.

W czasie obserwacji o medianie 45 miesięcy w grupie DES i 59 miesięcy w grupie BMS śmiertelność ogólna wyniosła 14.3% (56 zgonów). Wśród 362 pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji, zawał serca wystąpił u 4.4% chorych, a udar niedokrwienny u 2.8%. Nawrót objawów pod postacią zawrotów głowy z nawracającymi omdleniami zaobserwowano u 11.3% chorych.

Całkowity wskaźnik restenozy/niedrożności w stencie wyniósł 19.8% bez istotnych różnic między grupami DES oraz BMS (22.8% vs 19.4%; $p=0.635$). W grupie BMS najniższy wskaźnik restenozy uzyskano istotnie częściej przy wykorzystaniu stentów stalowych (ISR/ISO 24/135, 17.8%) i kobaltowo-chromowych (23/121, 19%) w porównaniu do stentów platynowo-chromowych (7/18; 38.9%; $p=0.034$). Natomiast w grupie DES najniższy wskaźnik restenozy związany był z zastosowaniem stentów pokrytych biolimumem (12.9%) w porównaniu do stentów pokrytych everolimumem (21.2%), sirolimumem (21.4%), zotarolimumem (29.4%) i paklitakselem (60%), $p=0.135$.

Spośród przeanalizowanych parametrów klinicznych i zabiegowych zarówno w grupie BMS jak i w grupie DES młodszy wiek wiązał się z ryzykiem występowania restenozy w stencie, natomiast większa długość implantowanego stentu była powiązana z restenozą jedynie w grupie DES. W analizie krzywych przeżyć podwyższona wartość białka C-reaktywnego powyżej 5mg/l wiązała się z istotnie statystycznie większą częstością restenozy w stencie ($p=0.041$).

W pracy pt.: „**Clinical situations requiring radial or brachial access during carotid artery stenting**” oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji tętnicy szyjnej z dostępu promieniowego lub ramiennego oraz wyodrębniono stany kliniczne uniemożliwiające wykonanie zabiegu z dojścia przez tętnicę udową.

W grupie 67 pacjentów w średnim wieku 70 lat poddanych rewaskularyzacji miażdżycowego zwężenia tętnicy szyjnej potwierdzono wysoką 94% skuteczność zabiegu przy częstości złożonego punktu końcowego w czasie 30-dniowej obserwacji wynoszącego 4.8%, w tym śmiertelności 1.6%. Nie stwierdzono miejscowych powikłań naczyniowych wymagających interwencji chirurgicznej lub transfuzji krwi. Nie odnotowano także zawałów serca oraz przemijającego niedokrwienia mózgu. Najczęstszą przyczyną braku możliwości wykonania zabiegu z dostępu udowego była zaawansowana choroba tętnic kończyn dolnych, wariant anatomiczny odejścia lewej tętnicy szyjnej wspólnej tzw. „bovine arch” oraz nadmierna otyłość (body mass index, BMI>35).

Pomiędzy grupą pacjentów leczonych z dostępu promieniowego/ramiennego oraz dopasowaną grupą leczonych z dostępu udowego nie wykazano istotnie statystycznie różnic w wystąpieniu złożonego punktu końcowego (4.8% vs 6.3%; $p=0.697$).

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Zabiegi stentowania tętnicy kręgowej z wykorzystaniem zarówno stentów DES jak i BMS charakteryzują się wysokim odsetkiem skuteczności z niskim wskaźnikiem powikłań okołozabiegowych.
2. Analiza podgrup stentów DES i BMS wykazała najwyższy wskaźnik restenozy dla stentów platynowo-chromowych z grupy BMS oraz dla stentów pokrytych paklitaxelem dla grupy DES.
3. Po skutecznym zabiegu angioplastyki tętnicy kręgowej, zarówno w grupie DES jak i w grupie BMS, wartość białka C-reaktywnego powyżej 5mg/l oraz młodszy wiek wiązał się z ryzykiem restenozy w stencie, podczas gdy większa długość stentu była powiązana z restenozą jedynie w grupie DES.
4. Zabiegi stentowania tętnicy szyjnej oraz tętnicy kręgowej z dostępu promieniowego/ramiennego cechują się wysokim odsetkiem skuteczności i bezpieczeństwa oraz stanowią realną alternatywę dla dostępu udowego, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic kończyn dolnych, niekorzystnym wariantem anatomicznym łuku aorty lub nadmierną otyłością.

Summary

Stroke remains a major cause of disability in adults and the second most common cause of death.

The most common type of stroke is ischaemic stroke (in 85-90% of cases) and approximately one quarter of them are caused by atherosclerotic stenosis of precranial segments of the carotid arteries. Significant carotid artery stenosis refers to a $\geq 50\%$ stenosis of the extracranial carotid artery with stenosis severity estimated using the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

The second most most frequent atherosclerosis involvement in the territory of the large supra-aortic arteries is vertebral artery. Approximately one quarter of ischaemic strokes are located in the posterior circulation and around one fifth of them occur in the setting of extracranial vertebral artery stenosis.

Carotid endarterectomy has been widely used for surgical treatment of carotid stenosis although percutaneous carotid artery stenting has become a fair alternative treatment, especially in patient with high perioperative risk.

The optimal therapeutic management of extracranial vertebral artery stenosis is debatable. If symptoms persist despite optimal medical therapy, invasive methods of treatment can be used. With the increasing development of endovascular device technology, percutaneous angioplasty with provisional stent implantation has become an alternative option to surgery.

The femoral artery is the conventional approach for supra-aortic artery procedures. However, anatomy variant of the aortic arch and supra-aortic vessels or significant peripheral vascular disease may necessitate an alternative access site as radial/brachial artery.

THE AIM

The study aimed to evaluate the immediate and long-term outcome of vertebral and carotid artery stenting with special regard to radial or brachial approach. A detailed analysis of in-stent restenosis factors after vertebral artery stenting with focus on different stent types was performed. Moreover, evaluation of clinical situations requiring radial or brachial access during carotid artery stenting was performed.

METHODS

The PhD dissertation includes a series of three related publications. The research work was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. All participants gave informed consent to participate.

Between the years 2003 and 2016, of the three hundred and ninty-two patients, 428 endovascular procedures with first and second generation drug-eluting or bare metal stent implantation were performed for V0-V1 segment lesions. In addition, between the years 2010 and 2014, fifteen patients underwent endovascular stenting of extracranial vertebral artery via radial approach.

Between 2013 and January 2020, among 2253 carotid artery stenting procedures, 67 (3%) patients were selected for treatment with the use of transradial or transbrachial access.

In all patients data on risk factors of atherosclerosis, clinical symptoms and past history including cardiovascular incidents and revascularization procedures were collected. Additionally, blood tests with biochemical assessment of inflammation (c-reactive protein) were performed.

Inclusion criteria for revascularization were either symptomatic patients with at least 60% lumen diameter vertebral artery stenosis or patients who underwent endovascular treatment of symptomatic subclavian artery disease complicated by a plaque shift with subsequent significant flow limitation in the vertebral artery. The majority of vertebral artery stenting procedures were performed via femoral access. Transradial approach was used in cases of absent femoral access or unfavourable aortic arch anatomy. Technical success was defined as post-interventional residual stenosis <30%. Clinical performance and complications within 30 days, in-stent restenosis/occlusion (ISR/ISO) and overall survival were compared between DES and BMS groups. The participants were evaluated before discharge, at 6 and 12 months and then every year following the index procedure. The follow-up evaluation included clinical assessment, the incidence of major adverse cardiac and cerebral events (MACCE), DUS and CTA examination. Repeat angiography was performed if in-stent restenosis/occlusion was suspected on a noninvasive image combined with the presence of recurrent symptoms. In-stent restenosis was defined as a diameter stenosis $\geq 50\%$ in the stented artery.

Carotid stenting was performed in asymptomatic patients who had a carotid artery stenosis $\geq 70\%$ and in symptomatic patients with $\geq 50\%$ stenosis by arteriography according to NASCET criteria. The technical success was defined as successful revascularization with residual stenosis $\leq 30\%$ by NASCET criteria. The primary endpoint was the composite of stroke, death and myocardial infarction within 30 days of the procedure and compared to the propensity score matched transfemoral group. Clinical examination and Doppler ultrasonography were performed in all before procedure, at discharge and at 30 days of follow up.

STATISTICAL ANALYSIS

Qualitative variables were presented in the form of absolute frequency and proportion (%). Quantitative data were expressed as means $\pm$ standard deviations. The normality of the variable distribution was performed using the Kolmogorov–Smirnov test.

Comparisons between groups: DES vs BMS or DES I vs DES II vs BMS was made with Student's t-test, one-way analysis of variance or the Chi2 test as appropriate. The potential independent prognostic markers of in-stent restenosis during the follow-up period were established with a univariate analysis. The identified variables which have reached the statistical value of $p < 0.1$, were further included in multivariate Cox proportional hazard analysis. The results of this analysis were presented as the odds ratio and a 95% confidence interval. Survival analysis was based on Kaplan-Meier model.

In patients after carotid artery stenting, a propensity score matching technique was utilized. Fisher's exact test or Chi2-test was used to analyze categorical variables and Student's t-test or Mann-Whitney U-test for continuous variables.

Statistical analysis was performed in Statistica 9.0, 13.0 and SPSS 23.0. Statistical significance of the tests was assumed at $p < 0.05$.

RESULTS SUMMARY AND PUBLICATIONS OVERVIEW

The results are presented in 3 peer-reviewed publications in PubMed-listed journals.

Transradial approach for vertebral artery stenting.

Maciejewski D, Tekieli Ł, Kabłak-Ziembicka A, Paluszek P, Trystuła M, Wójcik-Pędziwiatr M, Machnik R, Pieniążek P.

Advances in Interventional Cardiology 2015;11(1):32-6.

Comparison of drug-eluting and bare metal stents for extracranial vertebral artery stenting.

Maciejewski D, Pieniążek P, Tekieli Ł, Paluszek P, Przewłocki T, Tomaszewski T, Machnik R, Trystuła M, Legutko J, Kabłak-Ziembicka A.

Advances in Interventional Cardiology 2019;15(3):328-337.

Clinical situations requiring radial or brachial access during carotid artery stenting.

Maciejewski D, Tekieli Ł, Trystuła M, Tomaszewski T, Machnik R, Legutko J, Kazibudzki M, Musiał R, Misztal M, Pieniążek P.

Advances in Interventional Cardiology 2020; 16, 4 (62): 410–417.

The first article, entitled, „**Transradial approach for vertebral artery stenting**” assessed the safety and efficacy of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) for symptomatic vertebral artery stenosis. The work involved 15 patients aged 66.4 ± 7.4 years, who underwent PTA for atherosclerotic vertebral artery stenosis. Technical success was very high (100%) without major periprocedural complications including death, stroke, transient ischaemic attack or myocardial infarction.

In one case asymptomatic stent edge dissection was observed and this did not require any additional intervention. During follow-up (mean 28 months) in 12 of 15 patients chronic ischaemia symptoms release were observed, moreover no new acute ischaemic neurological symptoms were diagnosed in all patients. Two cases of DUS-revealed in-stent stenosis were not confirmed by computed tomography angiography. There was one symptomatic VA in-stent stenosis 12 months after angioplasty, revealed by DUS. As CTA confirmed only borderline (50%) in-stent stenosis, the patient was not qualified for intervention at that time.

The principal aim of investigations described in the second paper, entitled „**Comparison of drug-eluting and bare metal stents for extracranial vertebral artery stenting**” was to evaluate safety and long-term efficacy with special regard to different stent types used. Also, we aimed to identify potential risk factors associated with stenosis recurrence.

The study included 392 consecutive patients after 428 endovascular procedures with stent implantation for V0-V1 segment lesions. In 144 patients with the mean age of 66.6 ± 8.5 years, 148 lesions were covered with DES and in 270 patients with the mean age of 67.5 ± 8.6 years, 280 lesions with BMS implantation.

The technical success rate was 96.7% for DES and 94.6% for BMS group. Periprocedural complications occurred in 2 (1.4%) and 6 (2.2%) subjects in the DES and BMS group respectively. There were no ischemic strokes or TIAs, myocardial infarction or any death within 30 days in either group. Moreover, the posterior fossa ischaemia symptoms resolved in 90.3% and 92.2% of patients in the DES and BMS cohort, respectively.

During the median follow-up period of 45 months in the DES group and 59 months in the BMS group, the overall mortality was 14.3% (56 deaths). Out of 362 patients which completed follow-up, myocardial infarction was recorded in 4.4% while an ischaemic cerebral event occurred in 2.8% of patients. Vertigo, dizziness with syncope recurrence were noted in 11.3% of patients.

The overall ISR/ISO rate was 19.8% with no significant difference between DES and BMS groups (22.8% vs 19.4%; $p = 0.635$). In the BMS group, long-term patency was obtained significantly more often with stainless steel (24/135, 17.8%) and cobalt-chromium (23/121, 19%), as compared to platinum-chromium BMS (7/18, 38.9%), $p = 0.034$. By contrast, in the DES group, implantation of biolimus stent was associated with the lowest restenosis rate (4/31, 12.9%), as compared to everolimus (11/52, 21.2%), sirolimus (3/14, 21.4%), zotarolimus (10/34, 29.4%) and paclitaxel (3/5, 60%), $p = 0.135$.

Among analyzed clinical and procedural parameters, younger age was related to in-stent restenosis risk, both in the BMS and the DES group, while greater stent length was associated only in the DES group. In the survival analysis, elevated C-reactive protein level above 5 mg/l was significantly associated with ISR/ISO risk.

The third paper entitled „**Clinical situations requiring radial or brachial access during carotid artery stenting**” was focused on the efficacy and safety of percutaneous transradial or transbrachial carotid artery stenting and clinical situations precluding transfemoral access during procedure. The study group included 67 patients aged 70 years, who underwent PTA for atherosclerotic carotid artery stenosis. Technical success was high (94%) with a composite endpoint of 4.8% within 30 days of the procedure, including mortality rate of 1.6%. No radial or brachial access site complications requiring surgical intervention or blood transfusion developed. The most common reasons for disqualification of transfemoral carotid artery stenting were peripheral artery disease, „bovine arch” and severe obesity (body mass index, BMI>35).

No statistically significant differences were observed in the overall endpoints (4.8% vs 6.3%; $p=0.697$) between transradial/transbrachial and the matched transfemoral groups.

CONCLUSIONS

On the basis of investigations series reported in the dissertation, the following conclusions were drawn:

1. Both DES and BMS vertebral artery stenting can be performed with high technical success and a low periprocedural complication rate.
2. In the subgroups analysis paclitaxel DES as well as platinum-chromium BMS had the highest ISR/ISO rates.
3. Both in the BMS and the DES group ISR/ISO was associated with age and CRP level $>5\text{mg/l}$, while greater stent length was associated only in the DES group.
4. Transradial or transbrachial carotid and vertebral artery stenting may be effective and safe procedure, and it may constitute a viable alternative to the femoral approach especially in patients with severe peripheral artery disease, difficult aortic arch anatomy or obesity.