

## **Streszczenie pracy doktorskiej lek. Leszka Wrotniaka pt.: „Prognostic factors and long term results after subclavian artery percutaneous angioplasty”**

### **Streszczenie.**

Spośród głównych obszarów występowania miażdżycy, zwężeniu tętnicy podojończykowej lub pnia ramiennie-głowowego (SA/IA) poświęca się znacznie mniej uwagi niż chorobie tętnic wieńcowych, szyjnych, nerkowych czy kończyn dolnych. W konsekwencji, przebieg naturalny tej patologii pozostaje słabo zbadany.

Dokładna częstość występowania zwężenia lub niedrożności SA/IA nie jest znana. Według dostępnych analiz rozpowszechnienie zwężenia SA/IA sięga od 1,9% w populacji ogólnej do prawie 9% osób z potwierdzoną w koronarografii chorobą wieńcową. W zdecydowanej większości przypadków choroba jest spowodowana przez miażdżycę, a jedynie u niewielkiego odsetka chorych przez inne patologie. Stosunkowo częste przypadkowe rozpoznanie bezobjawowych zmian, pośrednio wskazuje na relatywnie łagodny przebieg. Z drugiej strony istnieją doniesienia o wyższej śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej u osób ze zwężeniem SA/IA. Dotychczas nie jest jasne które czynniki mają decydujący wpływ na niekorzystne rokowanie.

Objawy dotyczą <10% pacjentów i wynikają z niedokrwienia zaopatrywanych obszarów. Objawy obejmują chromanie kończyny górnej, objawy niewydolności kręgowo-podstawnej jak m.in.: zaburzenia równowagi, widzenia, słuchu, napady atoniczne, dysfagię, dysartrię, ataksję, zaburzenia czucia okolicy ust, a u pacjentów po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG) z wykorzystaniem jednoimiennej tętnicy piersiowej wewnętrznej (IMA), również objawy niedokrwienia wieńcowego.

Rewaskularyzacja jest wskazana w przypadku istotnego, objawowego zwężenia lub niedrożności SA/IA (wskazanie klasy I) oraz, niezależnie od objawów, przed planowaną operacją CABG z wykorzystaniem IMA lub przy obustronnych zmianach w celu zapewnienia dogodnej metody kontroli ciśnienia tętniczego krwi (wskazanie klasy IIb). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowaniem pierwszego wyboru jest przezskórna angioplastyka (PTA). Skuteczność PTA SA/IA w przywracaniu drożności naczynia jest dobrze udokumentowana w literaturze i sięga 97-98%, a niepowodzenia ograniczają się prawie wyłącznie do przypadków całkowitej okluzji. Jednak to ustąpienie objawów jest głównym celem procedury, a skuteczność PTA SA/IA w tym aspekcie była dotychczas zdecydowanie rzadziej analizowana.

Restenoza jest głównym ograniczeniem PTA, limitującym odsetek drożnych naczyń po 5 latach od zabiegu do 77-83,2%. Czynniki ryzyka nawrotu zwężenia wciąż nie są jasno określone, tymczasem ich poznanie mogłoby przyczynić się do poprawy długookresowych wyników leczenia.

#### **CELE PRACY:**

Celami pracy były ocena skuteczności, bezpieczeństwa i wpływu PTA SA/IA na ustępowanie objawów upośledzonej drożności SA/IA oraz ocena odległych wyników zabiegu, w tym predyktorów restenozy i zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem znaczenia grubości kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej (CIMT) oraz współistnienia istotnych zmian miażdżycowych w innych obszarach tętniczych.

#### **METODYKA:**

Analizie poddano przypadki kolejnych chorych po zabiegach PTA SA/IA przeprowadzonych w latach 2000-2015r w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym imienia Jana Pawła II.

Wskazaniem do rewaskularyzacji było  $>50\%$  zwężenie lub niedrożność SA/IA przy obecności objawów niedokrwienia kończyny górnej (UEEI), niewydolności kręgowo-podstawnej (VBI) u pacjentów kierowanych do zabiegu przez neurologa, niedokrwienia wieńcowego u pacjentów po CABG z użyciem jednoimiennej IMA (lub planowanych do takiego zabiegu), a także obustronne zmiany uniemożliwiające dogodną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi. Uczestnicy badania byli oceniani pod kątem współistniejących zwężeń tętnic szyjnych, kręgowych, wieńcowych nerkowych i kończyn dolnych. Dodatkowo, w celu określenia przydatności klinicznej pomiarów CIMT jako czynnika rokowniczego przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych, u 218 kolejnych pacjentów dokonano wyjściowego pomiaru CIMT, który następnie został powtórzony w długim okresie po zabiegu u 108 osób losowo wybranych z tej grupy.

Większość procedur została wykonanych z dostępu udowego (6-8F). W przypadku całkowitej okluzji często stosowano podwójny dostęp udowy i promieniowy (5-6F). Prowadniki i stenty były dobierane do warunków anatomicznych. Stentowanie było rutynową strategią, z wyjątkiem kilku przypadków bardzo dobrego efektu angioplastyki balonowej. Skuteczny zabieg definiowano jako rezydualne zwężenia  $\leq 30\%$  i gradient przez zwężenie  $\leq 10$  mmHg. Jako powikłania okołozabiegowe traktowano powikłania występujące pomiędzy włączeniem do badania i wypisem ze szpitala.

Po zabiegu pacjenci byli kontrolowani po 1-6 miesiącach, 12 miesiącach, a następnie w odstępach rocznych. Kontrola rutynowo obejmowała ocenę kliniczną, w tym pomiar ciśnień na obu ramionach i badanie DUS. W trakcie długookresowej obserwacji odnotowywano obecność objawów oraz wystąpienie zdarzeń sercowo naczyniowych (MACCE), rozumianych jako zawał serca, udar mózgu lub nagły zgon sercowy, a także restenozy w miejscu angioplastyki i progresji miażdżycy wymagającej rewaskularyzacji w innych obszarach tętnicznych.

Zmienne ilościowe zostały przedstawione w postaci wartości średnich i odchyłeń standardowych. Zmienne jakościowe zostały przedstawione jako proporcje. Do analizy zmiennych ilościowych używano testu t-Studenta, U-Mann'a-Whitney'a lub analizy wariancji (ANOVA), natomiast do analizy zmiennych jakościowych testu  $\chi^2$ , dokładnego testu Fisher'a lub testu Pearson'a. Przeżycie wolne od zdarzeń sercowo-naczyniowych i restenozy oceniano w oparciu o model Kaplan'a-Meier'a. Predyktoty zdarzeń sercowo-naczyniowych identyfikowano przy użyciu wieloczynnikowej regresji logistycznej i wieloczynnikowego modelu proporcjonalnych hazardów wg Cox'a. Istotność statystyczną zdefiniowano jako wartość  $p < 0,05$ .

## **WYNIKI**

Wpływ rewaskularyzacji przezskórnej SA/IA na ustępowanie objawów zbadano w grupie 232 kolejnych pacjentów po skutecznym zabiegu PTA SA/IA, obserwowanych przez średnio  $101 \pm 40$  miesięcy. U 56 (24,2%) chorych przed zabiegiem występowały objawy VBI, u 24 (10,3%) UEEI, u 136 (58,6%) jednocześnie VBI i UEEI, natomiast u 16 (6,9%) pacjentów objawy podkradania podobojczykowo-wieńcowego (CSS) przez pomost tętniczy z IMA.

Miesiąc po rewaskularyzacji, żaden pacjent nie zgłaszał dławicy piersiowej, UEEI pozostało u 3 (1,9%), a objawy VBI u 52 (26,9%), jednak u zdecydowanej większości mniej nasilone. Dwóch (0,8%) uczestników badania, nie odczuło żadnej poprawy po zabiegu. Zabieg PTA wiązał się z redukcją średniej liczby objawów z  $3.3 \pm 1.9$  do  $0.33 \pm 0.66$ .

Przetrwanie objawów nie korelowało z angiograficznymi ani klinicznymi wyznacznikami skutecznej rewaskularyzacji, a jedynie z dużą liczbą objawów przed zabiegiem (OR 1,14; 95% CI 1,02-1,27; P = 0,025). Niższa częstość ustępowania zawrotów głowy, zaburzeń równowagi, omdleń, szumów usznych czy zaburzeń widzenia

po skutecznym zabiegu PTA SA/IA łączy się zapewne z ich złożoną etiopatogenezą i nakładaniem się różnych czynników wywołujących.

Po ponad 8 letniej obserwacji odsetek bezobjawowych pacjentów spadł do 60,2%, częściowo w związku z restenozą, obserwowaną u 37 (15,9%) chorych. Odległy efekt był częściej utrzymany u pacjentów z drożną SA/IA, a średnia liczba zgłaszanych przez nich objawów wyniosła  $0.45 \pm 0.84$ . W porównaniu z pacjentami bezobjawowymi, restenozę obserwowano istotnie częściej w przypadku nawrotu (OR, 95%CI): UEEI (1,71; 1,55-1,90;  $P < 0,001$ ), parestezji kończyny górnej (1,14; 1,04-1,25;  $P = 0,005$ ), zawrotów głowy (1,26; 1,14-1,39;  $P < 0,001$ ), czy dławicy piersiowej u pacjentów po CABG z użyciem IMA (1,11; 1,01-1,21;  $P = 0,024$ ).

W celu poznania predyktorów zdarzeń sercowo-naczyniowych w odległej obserwacji u chorych ze zwężeniem SA/IA leczonych angioplastyką przezskórną, u 218 kolejnych pacjentów po PTA SA/IA wyjściowo oceniono obecność istotnych zmian miażdżycowych tętnic szyjnych, wieńcowych, nerkowych i kończyn dolnych oraz grubość CIMT. Po średnio ponad trzech latach obserwacji u losowo wybranej połowy uczestników ponownie zmierzono CIMT.

Isolowane zwężenie SA/IA występowało jedynie u 21,1% pacjentów. U pozostałych obserwowano wielopoziomowe zmiany miażdżycowe, w tym u 15,6% w co najmniej trzech innych obszarach naczyniowych. Chorobę wieńcową stwierdzono u 56,4%, zwężenie tętnicy szyjnej u 40,1%, tętnic kończyn dolnych u 29,8%, a zwężenie tętnicy nerkowej u 11,5% chorych. W trakcie trwającej średnio  $57 \pm 35$  miesięcy obserwacji MACCE lub rozwój nowych, objawowych zmian miażdżycowych, wymagających rewaskularyzacji wystąpił u 64 (29,4%) pacjentów. U tych chorych wyjściowo obserwowano bardziej rozsiały proces miażdżycowy w porównaniu do pacjentów bez zdarzeń sercowo-naczyniowych ( $1,8 \pm 1,1$  vs  $1,3 \pm 1,1$  zajętych obszarów naczyniowych;  $P = 0,042$ ) oraz większą progresję CIMT ( $+0,199 \pm 0,57$  vs  $+0,008 \pm 0,26$  mm;  $P = 0,039$ ). Jednocześnie w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że niezależnymi predyktorami MACCE lub progresji objawowej miażdżycy wymagającej rewaskularyzacji (RR, 95% CI) są choroba wieńcowa (1,32; 1,10–1,58;  $P = 0,003$ ) i progresja CIMT (1,22; 1,02–1,46;  $P = 0,033$ ).

Ocenę bezpośrednich i odległych wyników PTA SA/IA, w tym predyktorów restenozy i zdarzeń sercowo naczyniowych, przeprowadzono w oparciu o analizę prowadzonego przez nasz zespół rejestru zabiegów PTA SA/IA obejmującego 411

pacjentów, spośród których 393 po skutecznym zabiegu było prospektywnie obserwowanych przez okres czasu sięgający 16 lat (minimum 1 rok; średni czas obserwacji 61 miesięcy).

Analiza potwierdziła wysoką skuteczność leczenia endowaskularnego (99,7% w zwężeniu i 76,1% w niedrożności), przy relatywnie niskim odsetku powikłań (łącznie 4,4%; w tym poważnych 1,2%).

W długim okresie obserwacji restenoza wystąpiła u 58 (14,7%) pacjentów. Do rozwoju restenozy dochodziło nawet po 10 latach. Przeżycie wolne od restenozy po 5 i 10 latach (Kaplan-Meier) wyniosło w badanej grupie odpowiednio 82,6% i 77,9%. Spośród 54 objawowych chorych, 52 przeszło ponowny zabieg PTA, a 2 operację pomostowania szyjno-podobojczykowego. Do rozwoju nawrotowej restenozy doszło u 21 (40,4%) chorych.

Niezależnymi czynnikami restenozy były (HR; 95%CI): średnica stentu (0,45; 0,34-0,59;  $P < 0,001$ ), wszczepienie  $\geq 2$  stentów w jedną zmianę (2,65; 1,23-5,72;  $P = 0,013$ ), współistniejące zwężenie  $\geq 50\%$  tętnicy szyjnej wewnętrznej lub kręgowej (1,85; 1,07-3,18;  $P = 0,027$ ) hsCRP (1,06; 1,02-1,10;  $P = 0,002$ ) i WBC (1,20; 1,07-1,35;  $P = 0,002$ ), młodszy wiek (0,97; 0,94-0,99;  $P = 0,009$ ) oraz interwencje w pniu ramiennie-głowym (2,28; 1,08-4,84;  $P = 0,031$ ). Podwyższone parametry stanu zapalnego oraz rozwój zwężenia w młodszym wieku mogą wskazywać na większą dynamikę procesu chorobowego, natomiast większe ryzyko restenozy po zabiegach w obrębie IA może być spowodowane niedoszacowaniem średnicy IA, obawą przed embolizacją przy „doprężaniu” stentu, a także ograniczoną dostępnością odpowiednio dużych stentów.

W trakcie długoterminowej obserwacji u 49 (12,5%) chorych wystąpiło MACCE. Przeżycie wolne od MACCE po 5 i 10 latach wyniosło 86,6% i 78,3%. Niezależnymi czynnikami ryzyka MACCE były (HR, 95%CI): przebyty zawał serca (5,36; 2,90-9,91;  $P < 0,001$ ), przebyty udar niedokrwienny mózgu (2,03; 1,12-3,66;  $P = 0,019$ ), hsCRP (1,04; 1,02-1,07;  $P = 0,001$ ), oraz współistniejące zwężenia  $\geq 50\%$  w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych lub kończyn dolnych (1,35; 1,00-1,82;  $P = 0,049$ ).

## **PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI**

Zwężenie tętnicy podobojczykowej jedynie u około 20% chorych jest izolowaną patologią. Choroba wieńcowa występuje u ponad połowy pacjentów, a istotne zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej u blisko 40%. Łatwo dostępnym wskaźnikiem obecności

wielopoziomowej miażdżycy jest grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej przekraczająca 1,3 mm.

Wewnątrznacyniowa rewaskularyzacja tętnicy podobojczykowej lub pnia ramiennie-głowego jest procedurą o wysokiej skuteczności (99,7% w zwężeniu i 76,1% w niedrożności) i niskim odsetku powikłań (łącznie 4,4%; w tym poważnych 1,2%). Procedura prowadzi do ustąpienia objawów niedokrwienia kończyny górnej i podkradania wieńcowego u blisko 100% chorych, a objawów niewydolności kręgowo-podstawnej u 73 % chorych.

W trakcie długoletniej obserwacji restenoza wystąpiła u około 15% pacjentów i u większości wiązała się z ponownym wystąpieniem objawów. Restenoza może być skutecznie wykrywana na podstawie oceny klinicznej i badania DUS, a jeśli wystąpi może być leczona ponowną procedurą przezskórną. Na ryzyko restenozy wpływają: implantacja  $\geq 2$  stentów w jedną zmianę, implantacja stentów o małej średnicy, interwencje w obrębie IA, towarzyszące zwężenie tętnicy szyjnej lub kręgowej, podwyższone markery stanu zapalnego oraz młodszy wiek chorych. Ryzyko nawrotu zwężenia rozciąga się na wiele lat po interwencji.

Zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu wystąpił u 13 % pacjentów w średnio 5-letnim okresie obserwacji. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wiąże się ze współistniejącą miażdżycą, szczególnie tętnic wieńcowych i mózgowych oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Przydatnym klinicznie wskaźnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest progresja zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych.

Wysoka częstość wielopoziomowej miażdżycy u chorych ze zwężeniem lub niedrożnością tętnicy podobojczykowej lub pnia ramiennie-głowego sugeruje poddanie tych chorych kompleksowej diagnostyce, w celu zidentyfikowania osób o najwyższym ryzyku MACCE, którzy mogliby odnieść największą korzyść z intensywnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## **Summary.**

Among the major sites of atherosclerosis occurrence, the subclavian or innominate artery (SA/IA) stenosis attracts much less attention than the coronary, carotid, renal or lower extremity artery disease. Consequently, the prognosis of the SA/IA stenosis remains poorly investigated.

The precise incidence of the SA/IA stenosis or occlusion is not known. According to available estimates it ranges from 1.9% in the general population up to 9% in persons with angiographically proven coronary artery disease. In the vast majority of cases the obstruction is caused by atherosclerosis, rarely by other conditions. Although the increasingly common accidental discovery of asymptomatic lesions during imaging studies indicates a relatively benign prognosis, there are reports of an increased cardiovascular and total mortality in patients with the SA/IA stenosis. So far it is not clear which factors affect the prognosis the most.

Only <10% of patient with the SA/IA disease are symptomatic. The symptoms are caused by the ischemia of the supplied organs. The symptoms include upper extremity exertional pain (UEEI), symptoms of the vertebro-basilar insufficiency (VBI) like: balance, vision or hearing disturbances, drop attacks, dysphagia, dysarthria, ataxia or perioral numbness and, in patients after coronary artery bypass graft surgery (CABG) with the ipsilateral internal mammary artery (IMA) graft, also signs of coronary ischemia.

The symptomatic patients should undergo revascularization (I class of recommendations), preferably with percutaneous transluminal angioplasty (PTA). Regardless of symptoms presence the procedure is also indicated in case of a planned CABG with the ipsilateral IMA utilization or in the bilateral disease to enable convenient blood pressure monitoring (IIb class of recommendations). The efficacy of PTA in restoring the vessel's patency is well documented and reaches 97-98%, with failures almost exclusively limited to total occlusions. Meanwhile, the efficacy in relieving the symptoms that were the indication for the procedure was so far insufficiently investigated.

Restenosis is a major limitation of PTA, accountable for reducing the patency rate 5 years after the procedure to 77-83.2%. Risk factors of restenosis are still poorly defined, despite the fact that their understanding might improve long-term results.

## **THE AIM**

The study aimed to evaluate the safety, success rate and symptoms resolution after a successful PTA of SA/IA and also long-term outcomes after the procedure, with a focus on predictors of restenosis and adverse clinical events.

## **MATERIAL AND METHODS**

The analysis included consecutive patients who had undergone PTA of SA/IA in the John Paul II Hospital, Krakow, Poland between the years 2000 and 2015.

The indication for the procedure was >50% diameter stenosis or occlusion of the SA/IA with coexisting symptoms of UEEI, symptoms of VBI in patients referred for revascularization by a neurologist, symptoms of cardiac ischemia in patients after CABG with ipsilateral mammary artery anastomosed to coronary circulation and bilateral disease to enable convenient blood pressure monitoring.

All patients were evaluated for concurrent atherosclerosis in the coronary, carotid, vertebral, renal and lower extremity arteries. Additionally, baseline carotid intima-media thickness (CIMT) was measured in 218 consecutive patients, and then it was reassessed during long-term follow-up in 108 randomly chosen participants.

The majority of procedures were performed via transfemoral (6-8F) access. With total occlusion revascularization, a double, transradial (5-6F) plus transfemoral approach was employed in most cases. Guide wires and stents were chosen with respect to anatomical conditions. Stenting was a preferred strategy with the exception of a stent-like result after balloon angioplasty. Angiographic revascularization success was defined as a residual stenosis of  $\leq 30\%$  and a gradient of  $\leq 10$  mmHg across the lesion. Periprocedural complications were defined as any complications occurring between the study enrollment and discharge.

The participants were evaluated first at 1-6 months and then every 12 months following the index procedure. The follow-up evaluation included clinical assessment, bilateral arm-pressure measurement and DUS. The presence of symptoms, the incidence of major adverse cardiac and cerebral events (MACCE - defined as cardiovascular death,



myocardial infarction or stroke) and restenosis or symptomatic atherosclerosis progression requiring revascularization in any major arterial territory was recorded.

### **STATISTICAL ANALYSIS**

Quantitative data were expressed as means  $\pm$  standard deviations. Categorical data were expressed as proportions. Throughout the analysis quantitative variables were compared between groups using Student t-test, Mann-Whitney U-test or analysis of variance and categorical variables were compared using  $\chi^2$  or Fisher exact test as appropriate. Times to RS, MACCE and MACCE or symptomatic atherosclerosis progression were analyzed using Kaplan-Meier survival curves. Predictors of RS and MACCE were identified with multivariate logistic regression analysis and Cox proportional hazards model. The results were considered statistically significant at  $P < 0.05$ .

### **RESULTS**

Resolution of symptoms related to SA/IA disease after a successful PTA was investigated in 232 consecutive patients followed for a mean of  $101 \pm 40$  months. Before the PTA, 56 (24.2%) patients declared VBI symptoms, 24 (10.3%) UEEI, 136 (58.6%) both UEEI and VBI and 16 (6.9%) coronary-subclavian steal (CSS) symptoms.

One month after the revascularization none of the participants experienced CSS and UEEI persisted only in 3 (1.9%). Symptoms of VBI were still present in 52 (26.9%) patients, however the majority experienced a partial resolution and only 2 (0.8%) declared no improvement. The procedure resulted in reduction of the mean number of symptoms from  $3.3 \pm 1.9$  before to  $0.33 \pm 0.66$  at the 30-day follow-up.

Symptom persistence after PTA was not related to any of the angiographic or clinical determinants of a successful procedure. The only identified predictor of incomplete improvement was a high number of symptoms before the procedure (OR 1.14; 95% CI 1.02-1.27;  $P = 0.025$ ). Lower resolution rate of vertigo, balance disturbances, syncope, tinnitus and vision disturbances after a successful revascularization might have resulted from their complex and possibly overlapping etiology.

After over 8 years the proportion of asymptomatic patients decreased to 60.2%. This was in part due to RS, observed in 37 (15.9%) participants. In patients with patent SA/IA a good clinical effect was maintained throughout the study, with a mean number of reported symptoms of  $0.45 \pm 0.84$  at the last follow-up control. Recurrence of (OR; 95% CI;  $P$ ): UEEI

(1.71; 1.55-1.90;  $P < 0.001$ ), dizziness/vertigo (1.26; 1.14-1.39;  $P < 0.001$ ), limb paresthesia (1.14; 1.04-1.25;  $P = 0.005$ ), and angina in patients after CABG with IMA (1.11; 1.01-1.21;  $P = 0.024$ ) was independently associated with RS or SAS progression.

To identify predictors of long-term MACCE in patients with subclavian disease treated with PTA we assessed coexistence of substantial atherosclerosis in the carotid, coronary, renal or lower extremity arteries and also the initial CIMT in 218 consecutive patients after PTA of SA/IA. The CIMT was then reassessed in 108 randomly chosen patients after over 3 years. Isolated SA/IA disease was seldom. In 78.9% of patients concurrent significant stenosis was present in at least one other arterial territory and in 15.6% in at least three other territories. Coronary artery disease was present in 56.4%, carotid stenosis in 40.1%, lower extremity artery disease in 29.8%, and renal artery stenosis in 11.5% of patients.

During almost 5 years of follow-up MACCE or symptomatic atherosclerosis progression requiring revascularization occurred in 64 (29.4%) patients. Those patients showed a more widespread atherosclerosis at the initial assessment ( $1.8 \pm 1.1$  versus  $1.3 \pm 1.1$  of arterial territories with stenosis  $\geq 50\%$ ;  $P = 0.042$ ) and a significantly higher CIMT progression ( $+0.199 \pm 0.57$  versus  $+0.008 \pm 0.26$  mm;  $P = 0.039$ ). Multivariate analysis identified 2 independent risk factors of MACCE (RR; 95% CI;  $P$ ): major CAD at the initial evaluation (1.32; 1.10–1.58;  $P = 0.003$ ) and CIMT progression (1.22; 1.02–1.46;  $P = 0.033$ ).

To examine the immediate and long term effects of subclavian endovascular revascularization, including predictors of RS and MACCE, we analyzed a registry of 411 patients treated with PTA of SA/IA. A group of 393 subjects after a successful procedure were prospectively evaluated for up to 16 years following the intervention (minimum 1 year; mean follow-up time 61 months). Our analysis confirmed a high efficacy of the procedure (99.7% in stenoses, 76.1% in occlusions), with low complication rate (overall 4.4%; including 1.2% of serious).

In long term, RS developed in 58 (14.7%) patients, 54 were symptomatic. RS occurred up to 10 years after the index procedure. At the 5 and 10-year follow-up, the primary patency rate (Kaplan-Meier) was 82.6% and 77.9%. Repeated PTA was performed in 52 and carotid-subclavian bypass graft surgery in the remaining 2 symptomatic patients. Recurrent RS developed in 21 (40.4%) of the 52 patients who underwent a repeated PTA.

Independent predictors of restenosis were (HR; 95%CI; P): stent diameter (0,45; 0,34-0,59; P < 0,001), deployment of  $\geq 2$  stents per lesion (2,65; 1,23-5,72; P = 0,013), concurrent carotid or vertebral stenosis  $\geq 50\%$  (1,85; 1,07-3,18; P = 0,027), hsCRP (1,06; 1,02-1,10; P = 0,002) and WBC (1,20; 1,07-1,35; P = 0,002), younger age (0,97; 0,94-0,99; P = 0,009) and intervention in the IA (2,28; 1,08-4,84; P = 0,031).

Significance of younger age and increased inflammatory markers may reflect accelerated disease, while increased risk of RS after PTA of IA may result from placement of suboptimal diameter stents due to underestimation of the IA size, perceived risk of right cerebral embolic complications with stent “optimization” and limited availability of stents sufficiently large in diameter.

In long term observation MACCE occurred in 49 (12.5%) patients. MACCE free survival (Kaplan-Meier) was 86.6% at 5 years and 78.3% at 10 years. Independent predictors of MACCE were (HR, 95%CI): previous myocardial infarction (5,36; 2,90-9.91; P < 0,001) or ischemic stroke (2,03; 1,12-3,66; P = 0,019), an increased hs-CRP level (1,04; 1,02-1,07; P = 0,001) and concurrent  $\geq 50\%$  stenosis of the carotid, coronary, renal or lower extremity arteries (1,35; 1,00-1,82; P = 0,049).

## CONCLUSIONS

Only in 20% of patients a symptomatic subclavian or innominate artery stenosis is an isolated finding. Concurrent substantial coronary artery disease was present in over a half of patients and carotid stenosis in 40%. An easily accessible marker of multilevel atherosclerosis is a carotid intima-media thickness of over 1.3 mm.

Endoluminal stent-assisted management of symptomatic SA/IA disease is an effective procedure (99.7% in stenoses, 76,1% in occlusions), with a low complication rate (overall 4,4%; including 1,2% of serious). The symptoms of the upper extremity ischemia or coronary-subclavian steal resolve in almost all patients, and symptoms of vertebro-basilar insufficiency in 73%.

In long term observation restenosis occurred in 15 % of patients. In most, it was related with symptoms relapse. Restenosis can be reliably diagnosed combining clinical evaluation and DUS. If it occurs it can be effectively managed with a repeated endovascular procedure. Implantation of  $\geq 2$  stents for a lesion or too small stents increase the risk of restenosis. The risk is also increased after intervention in the IA, with coexisting carotid or

vertebral stenosis, with increased inflammatory markers and in younger patients. Restenosis may occur many years after the intervention.

Cardiovascular death, myocardial infarction or ischemic stroke occurred in 13% of patients during a mean 5-year observation. The risk of cardiovascular events is related to inflammatory status and concurrent coronary or cerebrovascular atherosclerosis. An easily accessible predictor of MACCE, was carotid artery atherosclerosis progression. A high incidence of multilevel atherosclerosis in patients with subclavian or innominate artery disease suggests routine assessment of other major arteries to identify the patients at particularly high risk of MACCE, who might benefit most from intensified prevention measures.