

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Zánětlivá odpověď po implantaci
absorbovatelných koronárních stentů
vs. lékových stentů druhé generace**

Vojtěch Novotný

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové
2021

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na I. interní kardiologické klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Autor: MUDr. Vojtěch Novotný,
Kardiologické centrum Agel, a.s., Pardubice
Kardiologické oddělení, Interní klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice
Pardubického kraje, a.s.

Školitel: doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.
I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové a
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI
Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita,
Fakultní nemocnice Brno
doc. MUDr. Viktor Kočka, Ph.D.
Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní
nemocnice Královské Vinohrady

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne
v od hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty
v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816
134).

.....

Titul, jméno, příjmení

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Garant studijního programu

Obsah

Obsah.....	5
Souhrn.....	6
Summary	7
1. Úvod do problematiky.....	9
1.1. Vstřebatelné koronární stenty	9
1.2. Ischemická choroba srdeční a zánět.....	9
2. Cíle disertační práce.....	11
2.1. Pilotní studie	11
2.2. Randomizovaná studie	11
2.3. Observační studie	11
3. Materiál a metodika	13
3.1. Pilotní studie	13
3.2. Randomizovaná studie	13
3.3. Observační studie	15
4. Výsledky.....	17
4.1. Pilotní studie	18
4.2. Randomizovaná studie.....	20
4.3. Observační studie	28
5. Diskuse	32
5.1. Randomizovaná studie.....	32
5.2. Observační studie	35
5.3. Shrnutí.....	38
6. Závěry.....	39
Použitá literatura.....	40
Přehled publikační činnosti autora	46

Souhrn

Koncept vstřebatelných stentů (BVS) vznikl již v 90. letech 20. století, prvním komerčně dostupným koronárním vstřebatelným stentem byl nicméně Absorb BVS v roce 2011. Disertační práce se zabývá aspekty práce s tímto typem BVS a jeho použitím v reálné praxi. Zaměřili jsme se na zkoumání zánětlivé odpovědi po implantaci Absorb BVS ve srovnání s osvědčeným metalickým lékovým stentem 2. generace (DES).

V úvodu práce je systematicky rozebrána problematika BVS od historie, přes složení BVS a techniku implantace až po dostupná literární data. Druhým tématem je zánětlivá odpověď po implantaci koronárních stentů, přinášíme přehled dostupných dat ze studií a představení zánětlivých markerů, které jsme v hlavní práci stanovovali.

Předkládaná práce zahrnuje tři hlavní studie. **Pilotní studii**, ve které jsme ověřili v literatuře popisovanou systémovou zánětlivou odpověď na trauma koronární tepny způsobenou provedením perkutánní koronární intervence. Ověřili jsme, že zvolené laboratorně stanovené markery systémového zánětu (hs-CRP, IL-6 a sérový amyloid A) signifikantně stoupají v čase 24/48 hodin od provedení PCI oproti bazální hodnotě.

Na tuto pilotní studii přímo navazovala **Randomizovaná studie**, ve které jsme na základě randomizace implantovali pacientům se stabilními formami ICHS dva různé typy stentů – metalický lékový stent 2. generace a studovaný BVS typu Absorb. Naše data ukázala, že ačkoli je zánětlivá odpověď hodnocená koncentracemi vybraných zánětlivých markerů po implantaci signifikantní, neliší se mezi oběma sledovanými typy stentů.

Ve stejné době jsme provedli **Observační studii**, která retrospektivně hodnotila klinické výsledky u souboru konsekutivních pacientů s Absorb BVS. Ve studii jsme zjistili vysoký výskyt trombózy BVS, který byl v souladu s daty z prvních registrů a byl posléze potvrzen i v randomizovaných studiích a metaanalýzách. Na základě těchto dat bylo klinické použití systému Absorb BVS ukončeno.

Bezpečnost pacienta jako primární hledisko tedy vyznívá jednoznačně ve prospěch osvědčené technologie metalických lékových stentů a je otázkou, zda systémy BVS založené na jiných materiálech a technologiích nebo inovace a zlepšení vlastností konceptu Absorb BVS přinesou v příštích letech pacientům přesvědčivý benefit.

Summary

The concept of bioresorbable scaffolds (BVS) originated in the 90s of the 20th century, however, the first commercially available coronary BVS was Absorb BVS in 2011. The dissertation deals with aspects of working with this type of BVS and its use in real practice. We focused on examining the inflammatory response after implantation of Absorb BVS in comparison with the proven 2nd generation metallic drug eluting stent (DES).

The introduction systematically discusses the topic of BVS from history, through the composition of BVS and implantation techniques to available literature data. The second topic discussed is the inflammatory response after coronary stent implantation, we provide an overview of available data from studies and the introduction of inflammatory markers, which were analyzed in the main study.

The presented work includes three main studies. A **Pilot study** in which we evaluated the systemic inflammatory response to coronary artery trauma caused by percutaneous coronary intervention previously described in the literature. We verified that the selected laboratory-determined markers of systemic inflammation (hs-CRP, IL-6 and serum amyloid A) increase significantly 24/48 hours after PCI compared to basal.

This pilot study was directly followed by the **Randomized study**, in which we randomly implanted two different types of stents in patients with stable coronary artery disease – a 2nd generation metallic DES and an Absorb BVS. Our data showed that although the inflammatory response assessed by the concentrations of selected inflammatory markers after implantation is significant, it does not differ between the two types of stents studied.

At the same time, we performed an **Observational study** that retrospectively evaluated clinical outcomes in a cohort of consecutive patients with Absorb BVS. In this study, we observed a high incidence of BVS thrombosis, which was consistent with data from the first registries and was subsequently confirmed in randomized trials and meta-analyses. Based on these data, the clinical use of the Absorb BVS system was discontinued.

Patient safety as a primary consideration is therefore clearly in favor of proven metallic drug stent technology and the question is whether BVS systems based on other materials and technologies or innovations and improvements in the Absorb BVS concept will bring convincing benefits to patients in the coming years.

1. Úvod do problematiky

1.1. Vstřebatelné koronární stenty

Motto: „Vstřebatelné stenty – kouzlo pomíjivého?“

Velkým tématem intervenční kardiologie druhé dekády 21. století se stal nástup technologie vstřebatelných stentů (bioresorbable vascular scaffolds, BVS) do klinické praxe. Problematice BVS se věnovaly hlavní sekce nejdůležitějších odborných akcí, v odborné literatuře nebylo možné přehlédnout vysoké tempo, kterým přibývaly publikace rozebírající nejrůznější aspekty práce s touto technologií. Nad tím vším se pak vinula naděje, že jsme svědky nebo přímo součástí čtvrté revoluce v intervenční kardiologii (1) po zahájení éry koronární angioplastiky Andreasem Grüntzigem v roce 1977, zavedení kovových stentů v roce 1986 (2-4) a lékových stentů v roce 1999 (5-7).

Tyto stenty však coby trvalý kovový implantát zůstávají v tepně a mohou být zdrojem budoucích problémů. Proto je idea BVS atraktivní, neboť po poskytnutí dočasné opory cévní stěny po PCI mají schopnost rozložit se a kompletně vstřebat, tedy „odvést svou práci a poté zmizet“ (8).

V úvodu disertační práce přibližuji vývoj jednotlivých konceptů BVS, jejich potenciální obecné výhody a nevýhody oproti zavedeným metalickým stentům. Podrobněji jsou zmiňovány pouze BVS, které v době přípravy studie a náboru získaly souhlas ke klinickému užívání (CE mark, schválení FDA). Podrobně je představen systém Absorb BVS™, který je hlavním předmětem Randomizované studie. Rozebíráno je složení, technika implantace, indikační omezení a dále výsledky v době přípravy studie dostupných registrů, randomizovaných studií a metaanalýz.

Ve druhé části úvodu jsou představeny dostupné znalosti o patofyziologii zánětu při ischemické chorobě srdeční se specifickým zaměřením na zánětlivou odpověď při perkutánních koronárních intervencích.

1.2. Ischemická choroba srdeční a zánět

Četné literární prameny podporují významnou roli zánětu v patofyziologii ischemické choroby srdeční (9). Zánětlivé buňky, zánětlivé proteiny a prozánětlivá odpověď buněk cévní stěny hrají zásadní úlohu v patogenezi různých stadií aterosklerózy včetně iniciace a progresu ateromu, nestability a ruptury plátu, reakce po PCI a rozvoje in-stent restenózy (dále ISR) (10-12), případně neoaterosklerózy (13).

Zánětlivá reakce po PCI je specifickou formou těchto obecných a dobře prozkoumaných jevů. Výsledky některých studií (14) podporují koncept, že zánětlivá odpověď pacienta na implantaci koronárního stentu může být prediktorem klinických a angiografických výsledků.

1.2.1. Perkutánní koronární intervence a zánět

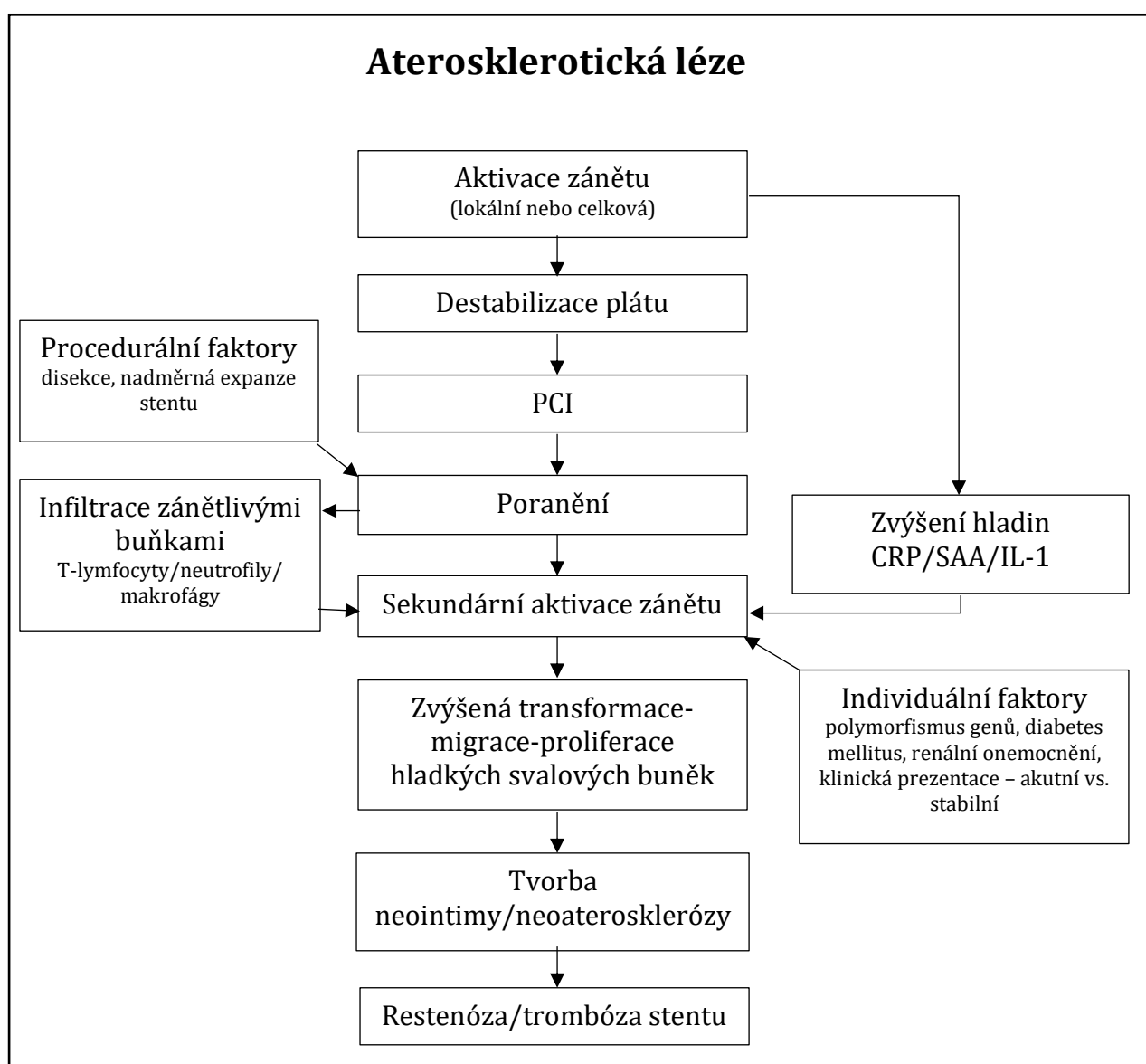
Reakcí cévní stěny na perkutánní koronární intervenci (tedy inflaci balonku a implantaci stentu) je zánětlivá odpověď, vyvolaná v časně fázi lokálním poškozením a ztrátou endoteliálních buněk a tvořením nástěnného trombu ukládáním trombocytů a fibrinu a posléze hromaděním leukocytů v cévní stěně (15, 16). Proces je řízen lokálním uvolněním prozánětlivých cytokinů jako TNF- α , IL-1 a IL-6. Cytokiny a růstové faktory podporují proliferaci buněk hladkého svalstva a fibroblastů, které v časném období několika týdnů po

PCI tvoří neointimu. Na chronickém zánětlivém procesu se poté podílí reakce na cizí těleso (struty stentu) a stentem způsobená chronická endoteliální dysfunkce (17, 18).

Lékové stenty (DES) byly vytvořeny s cílem dosáhnout lokálního uvolňování látek s antiproliferativními a protizánětlivými účinky a postavit tak obranu proti mechanismům vedoucím k ISR.

Schéma zánětlivých reakcí ve stěně koronární tepny ukazuje Obrázek 1.

V dřívějších pracích bylo prokázáno, že změny v systémových hladinách zánětlivých markerů korespondují s lokálními změnami po implantaci stentu (19). Hs-CRP (C-reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou) se ukázal být velmi dobrým markerem pro hodnocení zánětlivého stavu po implantaci stentu, (20-29) , dalšími z hojně studovaných zánětlivých markerů v tomto kontextu je interleukin-6 (dále IL-6) a sérový amyloid A (dále SAA). V úvodu práce jsou tyto zánětlivé markery blíže představeny.



Obrázek 1: Mechanismy zánětlivé reakce ve stěně koronární tepny před a po PCI. Převzato od Toutouzase et al. (30), upraveno.

2. Cíle disertační práce

2.1. Pilotní studie

Prvním hlavním cílem disertační práce bylo stanovit, jak se chová zánětlivá odpověď vyjádřená systémovými koncentracemi vybraných zánětlivých markerů po implantaci koronárních stentů u stabilních forem ICHS v čase. Tato část práce je v dalším textu označována jako „**Pilotní studie**“.

Nulové hypotézy pro Pilotní studii:

1. není rozdíl v čase 0h a 24h/48h v hodnotách
 - a. hs-CRP
 - b. IL-6
 - c. SAA

2.2. Randomizovaná studie

Druhým hlavním cílem bylo zjistit, zda se zánětlivá odpověď liší po implantaci vstřebatelných stentů typu Absorb (BVS) v porovnání s tradičními kovovými lékovými stenty (DES). Touto otázkou se zabývá část práce nazvaná „**Randomizovaná studie**“.

Nulové hypotézy pro Randomizovanou studii:

1. není rozdíl v čase 0h a 24h/48h v hodnotách
 - a. hs-CRP
 - b. IL-6
 - c. SAA
2. není rozdíl v čase 0h a 3m v hodnotách
 - a. hs-CRP
 - b. IL-6
 - c. SAA
3. není rozdíl v čase 24h a 48h po PCI mezi DES a BVS v hodnotách
 - a. hs-CRP
 - b. IL-6
 - c. SAA

Vedlejším cílem Randomizované studie bylo zhodnocení rozdílů mezi výskytem definovaných klinických ukazatelů po implantaci obou typů stentů po jednom roce. Přehled používaných zkratk klinických cílových ukazatelů dle definice Academic Research Consortium (31) uvádí Tabulka 1 na straně 12.

Pro sledování vedlejšího cíle jsme stanovili tyto nulové hypotézy:

1. není rozdíl mezi TLF (DOCE) (srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná TLR) mezi DES a BVS po 1 roce
2. není rozdíl mezi výskytem trombózy stentu/BVS mezi DES a BVS po 1 roce

2.3. Observační studie

Dodatečným cílem po předčasném ukončení Randomizované studie v kontextu nových zjištění o zvýšeném výskytu in-BVS trombózy u systému Absorb BVS bylo zhodnotit klinické ukazatele u skupiny konsekutivních pacientů, kterým byl tento vstřebatelný stent

implantován ve sledovaném období v rozmezí 27 měsíců. Důraz byl kladen na výskyt trombózy BVS ve srovnání s dostupnými literárními údaji. Sledovanými ukazateli byly opět TLF (DOCE) (srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná TLR) a výskyt trombózy BVS.

Tabulka 1: Zkratky používané ve studiích podle definicí Academic Research Consortium (31). Pozn.: Klinická definice DOCE a TLF se neliší a v různých studiích jsou používány promiskue.

Zkratka	Anglický význam	Vysvětlení
TLR	target lesion revascularization	revaskularizace cílové léze
DOCE = TLF	device-oriented composite endpoint = target lesion failure	srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná TLR
POCE	patient-oriented composite endpoint	smrt, IM, jakákoli revaskularizace

3. Materiál a metodika

Součástí předkládané disertační práce jsou následující dílčí studie:

1. Pilotní studie
2. Randomizovaná studie
3. Observační studie

Čtvrtá dílčí práce – **Biochemická studie** – byla z podstatné části prováděna na Katedře biologických a biochemických věd Univerzity Pardubice a v disertační práci je uveden pouze stručný přehled společně s odkazy na publikované výsledky.

3.1. Pilotní studie

Zánětlivá odpověď po implantaci koronárních stentů

První část souboru zahrnuje 28 pacientů a tvoří pilotní projekt. V této části jsme hodnotili zánětlivou odpověď u pacientů po PCI s implantací koronárního stentu (typ nebyl specifikován). Bylo provedeno vyšetření markerů zánětu (hsCRP, IL-6, SAA), odběry byly stanoveny protokolem v časech 0h (bezprostředně před PCI), 24h a 48h. Hodnotili jsme dynamiku těchto zánětlivých markerů, tj. zda dojde ke statisticky významnému vzestupu jejich hodnot oproti stavu před PCI ve dvou definovaných časech. Vstupní kritéria a metody jsou podrobněji popsány v následujícím oddíle týkajícím se Randomizované studie.

3.2. Randomizovaná studie

Zánětlivá odpověď po implantaci absorbovatelných koronárních stentů vs. lékových stentů druhé generace

Byla provedena monocentrická, randomizovaná, otevřená studie. Probíhala v období od dubna 2014 do března 2017 na půdě Kardiologického oddělení Pardubické nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s. a Kardiologického centra Agel, a.s. O laboratorní zázemí se postaraly společně Oddělení klinické biochemie a diagnostiky Pardubické nemocnice a Katedra biologických a biochemických věd Univerzity Pardubice.

Před zahájením klinické studie byly zváženy odborné, organizační i právní aspekty projektu. Protokol studie, informace pro pacienty a informovaný souhlas byly dne 13. 12. 2013 schváleny Etickou komisí Pardubické krajské nemocnice, a.s.

Vstupními kritérii bylo provedení PCI s implantací stentu pro významnou stenózu věčité tepny v kontextu stabilní formy ischemické choroby srdeční. Z části šlo o pacienty, kteří podstupovali plánovanou PCI významné stenózy neinfarktové koronární tepny v rámci dokončení kompletní revaskularizace po předchozím prodělaném akutním koronárním syndromu. U těchto pacientů jsme dodržovali okno minimálně 28 dnů (4 týdnů) od provedení první PCI. U ostatních pacientů šlo o ad-hoc PCI pro stabilní formy ICHS (stabilní angina pectoris, nemá ischemie) s nálezem signifikantní stenózy (> 70 %) koronární tepny. Dle protokolu se muselo jednat o de-novo léze. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se vstupem do klinického sledování. Vylučovacími kritérii bylo současné zánětlivé onemocnění definované jako hs-CRP v čase 0h (před PCI) >10mg/l, akutní koronární syndrom v posledních 28 dnech, významné chlopenní vady,

intervence na venózních štěpech, na kmeni levé věnčité tepny, závažná onemocnění ledvin, jater a onkologická a léčba kortikoidy.

Tato vstupní kritéria byla pro Randomizovanou studii doplněna takto: de novo léze vhodná k implantaci BVS Absorb z hlediska rozměru tepny i charakteristiky léze (absence významného vinutí tepny, difuzního nálezu, kalcifikací či bifurkace s klinicky významnou vedlejší větví),

Do randomizované části, bylo zařazeno 49 pacientů, kteří byli na základě randomizace náhodně rozděleni do jedné ze skupin. Jedné skupině byl implantován vstřebatelný stent typu Absorb (Abbott Vascular, USA), dále jen BVS, pacientům v druhé skupině jsme koronární lézi ošetřili lékovým stentem 2. generace Promus (Boston Scientific, USA), dále jen DES.

Metodicky šlo o laboratorní a klinické sledování 2 skupin pacientů, kteří podstoupili PCI pro stabilní formy ICHS. Oba systémy, tedy jak BVS tak i DES, uvolňují léčivou látku everolimus. Ve shodě s protokolem pilotní studie, jsme provedli vyšetření markerů zánětu a oxidačního stresu (hsCRP, IL-6, SAA). Klinická kontrola po 1 roce včetně zjištění výskytu závažných kardiálních příhod – akutního infarktu myokardu, recidivy anginy pectoris, nutnosti opakované revaskularizace a úmrtí.

Původně plánovaný počet pacientů v jednotlivých větvích byl 30.

Před vlastním zahájením PCI, tj. před zavedením vodícího katetru a vodiče do příslušné koronární tepny bylo pacientům odebráno 20ml tepenné krve. Tento odběr v čase 0 jsme označili jako „A“. Vzorek krve byl poté studijní sestrou rozdělen do příslušných zkumavek podle protokolu studie. Část byla neprodleně předána k analýze na Oddělení klinické biochemie Pardubické nemocnice, část zamražena a tyto vzorky byly posléze analyzovány v laboratořích Katedry biologických a biochemických věd Univerzity Pardubice.

Lékové stenty byly implantovány podle běžné praxe, provedení predilatace bylo na zvážení investigátora, stenty byly poté rutinně postdilátovány vysokotlakým non-kompliantním balónem s poměrem 1:1 průměru balónu k průměru tepny na vyšší tlaky – obvykle 16-20 atmosfér. Při implantaci vstřebatelných stentů jsme respektovali doporučený způsob implantace. Predilatace byla prováděna ve 100 % případů. Vlastní implantace stentu byla prováděna postupně nárůstem 2 atmosfér za 5 sekund. Pokud to bylo možné, nechávali jsme cílový implantační tlak (12-14 atmosfér) působit po dobu alespoň 30 sekund. Shodně s předchozí skupinou byla prováděna rutinní vysokotlaká postdilatace non-kompliantním balónkem s poměrem 1:1 průměru balónu k průměru tepny. Při nutnosti implantace více stentů jsme zásadně volili stejný typ stentu určený randomizací.

Po ukončení výkonu a vytažení zavaděče byli pacienti převezeni na kardiologické oddělení, kde byl po 24 hodinách od PCI proveden druhý odběr krve (venózní) „B“ a po 48 hodinách třetí odběr „C“. V průběhu hodnocení jsme na základě doporučení školitele zařadili ještě čtvrtý odběr „D“ po 3 měsících od PCI (u celkem 35 ze 49 pacientů v randomizované části).

3.2.1.1. Stanovení biochemických markerů

Hodnoty biochemických parametrů (HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů, troponinu I a jiných) byly stanoveny standardními procedurami v laboratoři Oddělení klinické biochemie a diagnostiky Pardubické nemocnice, Nemocnice pardubického kraje, a.s. Hodnoty CRP vysoce citlivou metodou (hs-CRP) byly měřeny tamtéž pomocí analytického systému VISTA®, hodnoty IL-6 s využitím imunochemického analyzátoru

Immulite® a hodnoty SAA laserovým nefelometrem BN ProSpec® (všechny přístroje pocházejí od firmy Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA).

3.2.1.2. Klinické sledování

U pacientů byla rovněž provedena klinická kontrola po 1 roce (+/- 1 měsíc) se zhodnocením klinických cílových ukazatelů. Jejich definice jsme převzali z konsensu Academic Research Consortium o provádění klinických studií se stenty publikovaném v roce 2007 (31) (Tabulka 1).

Ke zpřesnění a doplnění údajů jsme ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR jsme získali data o všech podstatných klinických událostech – úmrtích, kardiovaskulárních intervencích chirurgických i perkutánních a hospitalizacích z kardiovaskulárních příčin ke 30. 4. 2017.

3.2.1.3. Předčasné ukončení studie

V průběhu studie se v literatuře se začaly objevovat výsledky registrů (32) i některých randomizovaných studií (33) a metaanalýz (34), které naznačovaly zvýšený výskyt instent (či přesněji řečeno „in-scaffold“) trombózy. V důsledku těchto dat výrobce vstřebatelných stentů Absorb BVS™ ukončil komerční distribuci tohoto produktu k 31. 3. 2017. Posledního pacienta (číslo 49) v randomizované části jsme zařadili dne 27. 3. 2017. Další pacienty do plánovaného počtu 60 nebylo možné z tohoto důvodu randomizovat.

3.2.1.4. Financování studie

Laboratorní část práce byla finančně podpořena ze Studentského grantu Univerzity Pardubice (SG FChT 05/2015). Služby statistiků byly hrazeny z vnitřních zdrojů společnosti Kardiologické centrum Agel, a.s. Ostatní studijní procedury byly součástí standardní péče o pacienty.

3.3. Observační studie

Klinické výsledky konsekutivních pacientů s implantovaným Absorb BVS

Jedná se o retrospektivní sledování klinických cílových ukazatelů u konsekutivních pacientů, kterým byl na našem pracovišti implantován Absorb BVS v období 9/2013 až 12/2015. Ve sledovaném období jsme při 196 PCI implantovali 178 pacientům celkem 210 vstřebatelných stentů typu Absorb BVS. Prezentovaná data byla získána retrospektivní analýzou údajů z nemocničního informačního systému našeho pracoviště. Ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR jsme získali data o všech podstatných klinických událostech – úmrtích, kardiovaskulárních intervencích chirurgických i perkutánních a hospitalizacích z kardiovaskulárních příčin ke 30. 4. 2017. Jednotlivé klinické události ve sledovaném období jsme poté dohledali prostřednictvím kontaktu s ošetřujícími lékaři, kardiocentry a ve spolupráci se Zdravotnickou záchrannou službou.

Pro stanovení klinických ukazatelů jsme zvolili široce používané definice Academic Research Consortium, jak byly publikovány v roce 2007 (Tabulka 1) (31), ze stejného dokumentu jsme čerpali i definici trombózy stentu (v našem případě trombózy BVS) a její časové rozdělení na akutní, časnou, pozdní a velmi pozdní.

3.3.1. Biochemická studie

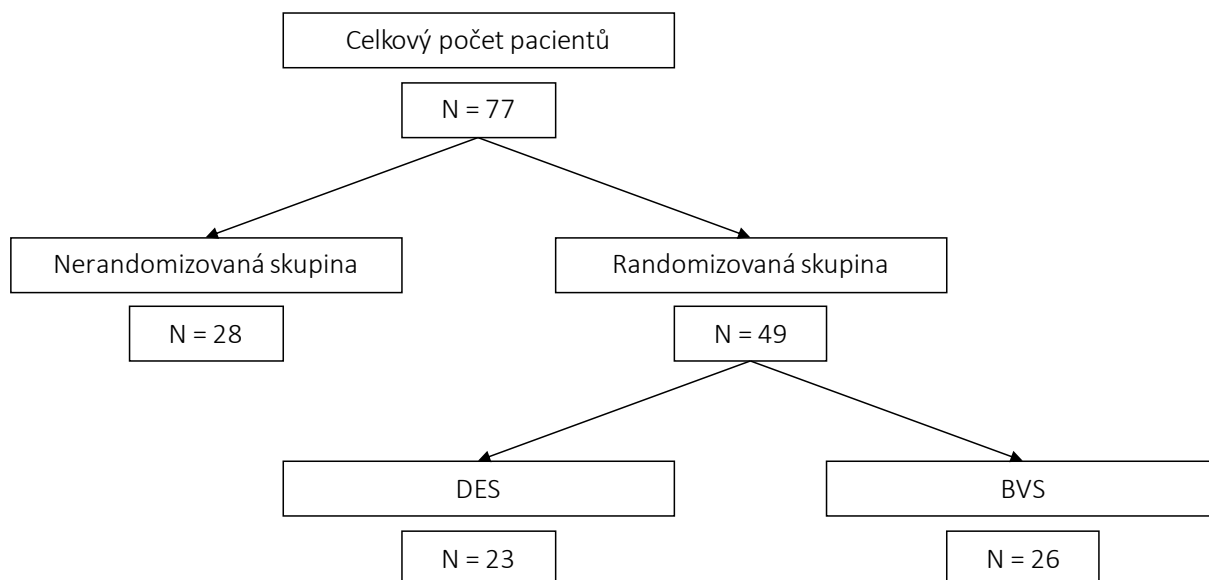
Celý projekt jsme prováděli v úzké spolupráci s Katedrou biologických a biochemických věd Univerzity Pardubice. Na tomto pracovišti v rámci stejné studijní populace

z provedených odběrů stanovovali koncentrace mastných kyselin v membránách erytrocytů a hodnotili vliv na dynamiku zánětlivých markerů.

Základní myšlenkou této práce byla teze, že spektrum signálních molekul a cytokinů produkovaných buňkami v místě poranění cévy a aktivace signálních cest může být do určité míry ovlivněna i složením dostupných mastných kyselin v buněčných membránách (35-37). Cílem bylo v obecné rovině nalézt nové biomarkery pro predikci pozdních klinických komplikací PCI, specificky pak vyhodnotit roli mastných kyselin v membránách erytrocytů během zánětlivé odpovědi a oxidativním stresu v návaznosti na implantaci koronárního stentu u pacientů s významnými stenózami koronárních tepen. Zkoumali jsme, zda různé profily složení mastných kyselin v membránách erytrocytů ovlivňují intenzitu vyvolané zánětlivé reakce.

Autor této disertační práce se této části studie účastnil zařazováním, katetrizací a klinickým sledováním pacientů, spoluorganizací studie, prováděním odběrů a medicínsko-klinickými příspěvky do publikovaných článků (35, 37). Tato studie není bezprostřední součástí předkládané disertační práce.

4. Výsledky



Obrázek 2: *Selekce a kategorizace pacientů pro analýzu*

Obrázek 2 ukazuje přehledně počty pacientů v jednotlivých skupinách. Celkem jsme zánětlivou odpověď po implantaci stentů hodnotili podle představeného protokolu u 77 pacientů. Prvních 28 pacientů tvořilo pilotní studii a hodnotili jsme zejména, zda je přítomno statisticky významné zvýšení hladin zvolených zánětlivých markerů za 24 a 48 h oproti hodnotám bezprostředně před PCI. Druhá, randomizovaná část z těchto výsledků vycházela, zúčastnilo se jí celkem 49 pacientů, kteří byli náhodně randomizováni do skupiny s implantací DES či BVS.

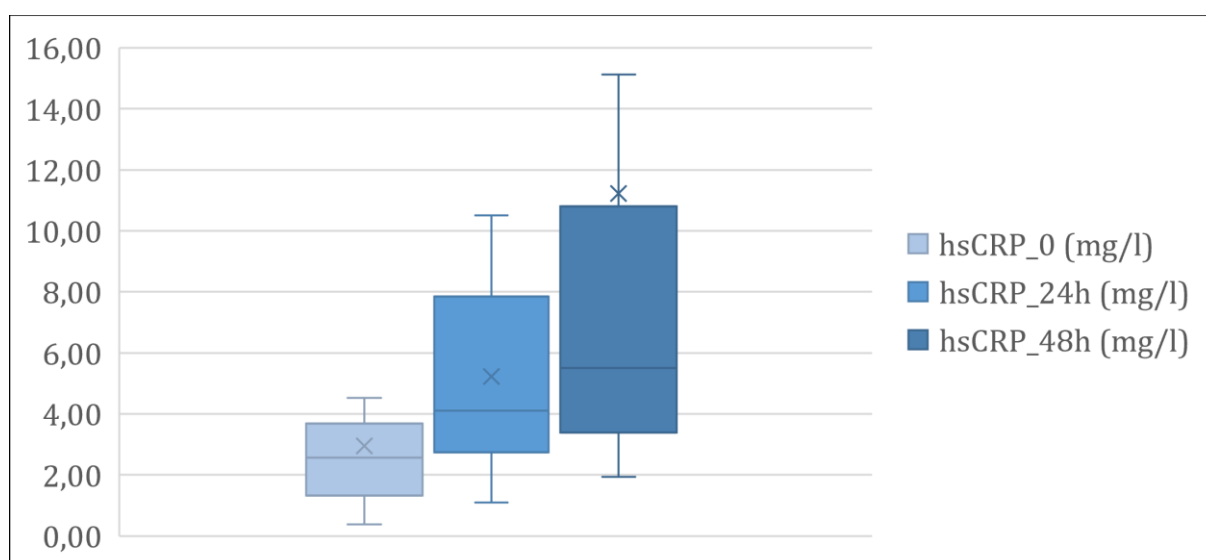
4.1. Pilotní studie

Zánětlivá odpověď po implantaci koronárních stentů

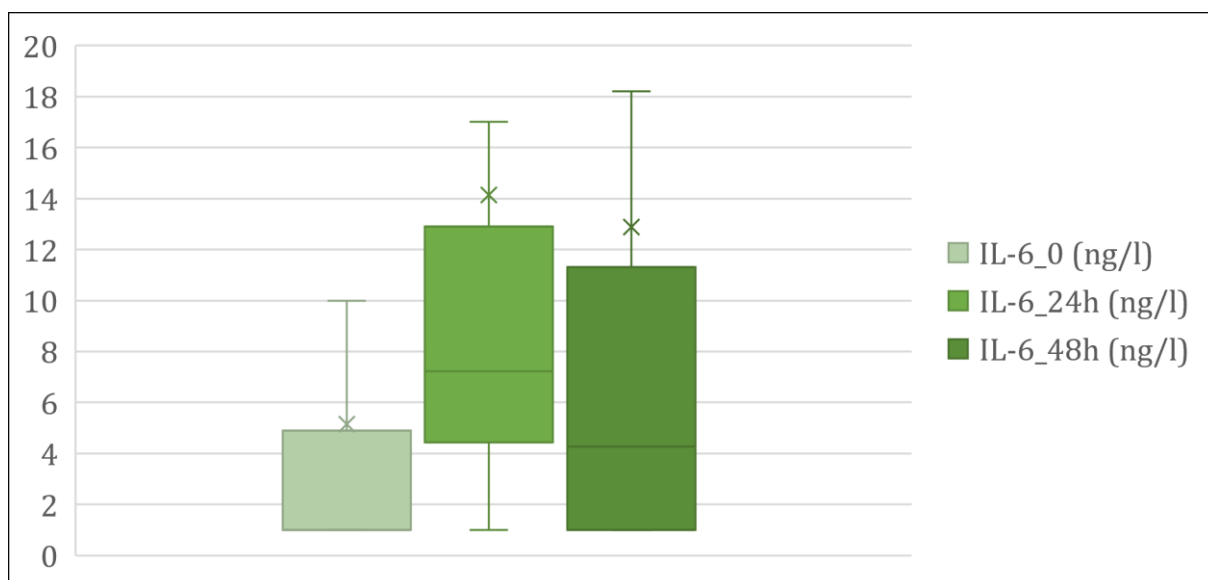
V pilotní studii jsme studovali hodnoty zánětlivých markerů (hs-CRP, IL-6 a SAA) v čase 0h (bezprostředně před PCI), 24h a 48h. Statisticky jsme analyzovali data od 24 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria, hodnoty 4 pacientů jsme do analýzy nezahrnuli vzhledem ke vstupním hodnotám hs-CRP nad 10mg/l. Obrázky 10-12 ukazují medián hodnot se znázorněním mezikvartilového rozpětí u jednotlivých zánětlivých markerů.

Tabulka 2 potom ukazuje zhodnocení statistické významnosti rozdílu hodnot od vstupní při použití Wilcoxoova párového testu. Zatímco v případě hs-CRP a SAA hodnota mezi 24h a 48h nadále stoupala, u IL-6 byly maximální hodnoty dosaženy v čase 24h a hodnota v čase 48h se již statisticky nelišila od bazální hladiny.

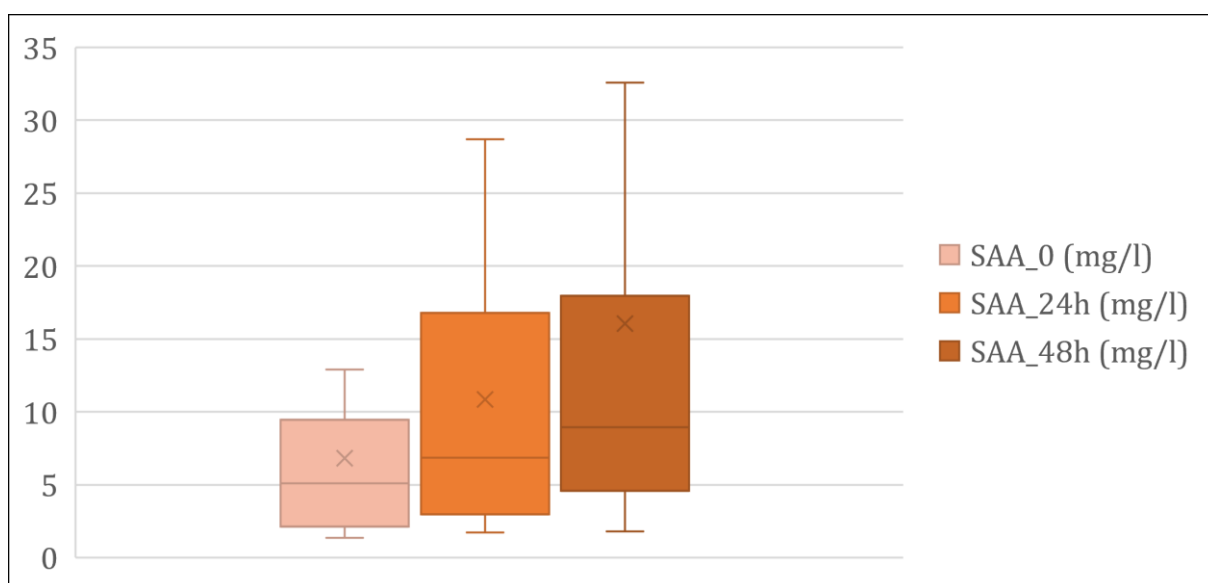
Pro Pilotní studii jsme vyvrátili nulovou hypotézu 1 (a-c).



Obrázek 3: Hodnoty hs-CRP v čase 0h, 24h, 48h v Pilotní studii (medián, IQR)



Obrázek 4: Hodnoty IL-6 v čase 0h, 24h, 48h v Pilotní studii (medián, IQR)



Obrázek 5: Hodnoty SAA v čase 0h, 24h, 48h podle typu stentu (medián, IQR)

Tabulka 2: Změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření oproti vstupní hodnotě u pacientů z nerandomizované skupiny

	0h	24h	p	48h	p
	medián (IQR)	medián (IQR)		medián (IQR)	
hsCRP (mg/l)	2,6 (2,0)	4,1 (4,6)	0,001	5,5 (5,2)	0,001
IL-6 (ng/l)	1,0 (3,9)	7,2 (8,2)	0,001	4,3 (9,1)	0,121
SAA (mg/l)	5,1 (6,7)	6,9 (12,5)	0,04	9,0 (10,0)	0,007

Spojité parametry jsou popsány mediánem a mezikvartilovým rozpětím (IQR).

Pomocí Wilcoxonova párového testu je testováno, zda je změna parametru od vstupního měření statisticky významná.

4.2. Randomizovaná studie

Zánětlivá odpověď po implantaci absorbovatelných koronárních stentů vs. lékových stentů druhé generace

Celkem se randomizované části zúčastnilo 49 pacientů, 23 bylo randomizováno do skupiny DES, 26 pacientů do skupiny BVS. Původně plánovaného počtu 60 pacientů (tj. 30 v každé skupině) se nepodařilo dosáhnout, důvody jsou uvedené v metodické části na straně 15. Z laboratorního hodnocení jsme vyřadili 4 pacienty, kteří ve vstupním odběru měli hodnotu hs-CRP vyšší než 10 mg/l. U všech výsledků je uveden počet pacientů, u kterých byla hodnota získána. Klinické a demografické parametry jsme hodnotili u celého souboru.

Tabulka 3: Základní srovnání DES a BVS u pacientů v Randomizované studii

	Celkem (N = 49)	DES (N = 23)	BVS (N = 26)	p
Pohlaví – muž	37 (75,5 %)	20 (87,0 %)	17 (65,4 %)	0,104
Věk	64,5 (12,0)	64,7 (10,4)	62,9 (12,5)	0,400
BMI	29,4 (4,6)	28,4 (4,9)	29,8 (4,8)	0,383
Hypertenze	37 (75,5 %)	19 (82,6 %)	18 (69,2 %)	0,333
DM	13 (26,5 %)	5 (21,7 %)	8 (30,8 %)	0,532
Kouření	9 (18,4 %)	4 (17,4 %)	5 (19,2 %)	0,999
Rodinná anamnéza	17 (34,7 %)	9 (39,1 %)	8 (30,8 %)	0,564
Předchozí PCI	35 (71,4 %)	18 (78,3 %)	17 (65,4 %)	0,360
Předchozí CABG	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Úmrtí v průběhu sledování	3 (6,1 %)	2 (8,7 %)	1 (3,8 %)	0,594

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní a relativní četností. Relativní četnosti jsou kalkulovány z vyplněných dat. Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Fisherova exaktního testu.

Spojité parametry jsou popsány mediánem a mezikvartilovým rozpětím. Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

Tabulka 3 3 představuje základní srovnání demografických údajů a rizikových faktorů u obou skupin. Žádný z parametrů se mezi skupinami významně neliší.

V Tabulce 4 jsou přehledně shrnuty údaje týkající se vlastní procedury včetně anamnézy předchozí revaskularizace a indikace PCI (označení „AP“ v tabulce značí pacienty s de novo anginou pectoris, termín „postIM“ pacienty podstupující elektivní PCI v rámci dokončení revaskularizace po prodělaném infarktu myokardu). Jediný statisticky významný rozdíl mezi skupinami jsme zaznamenali u predilatace, která byla ve skupině DES prováděna dle rozhodnutí operátora, zatímco ve skupině BVS byla prováděna standardně dle protokolu implantace (47,8 % vs. 100 %; $p < 0,001$).

Tabulka 4: Indikace, parametry implantace a konkomitantní medikace u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

	Celkem (N = 49)	DES (N = 23)	BVS (N = 26)	p
Indikace				
AP	23 (46,9 %)	10 (43,5 %)	13 (50,0 %)	0,776
postIM	26 (53,1 %)	13 (56,5 %)	13 (50,0 %)	
Počet stentů				
1	43 (87,8 %)	19 (82,6 %)	24 (92,3 %)	0,440
2	4 (8,2 %)	2 (8,7 %)	2 (7,7 %)	
3	2 (4,1 %)	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)	
Kalibr tepny (mm)	3,0 (0,5)	3,0 (0,8)	3,3 (0,5)	0,942
Stenóza (%)	80,0 (10,0)	75,0 (10,0)	80,0 (10,0)	0,333
Lokalizace				
ACD	25 (51,0 %)	12 (52,2 %)	13 (50,0 %)	0,961
RIA	15 (30,6 %)	6 (26,1 %)	9 (34,6 %)	
RC	9 (18,4 %)	5 (21,7 %)	4 (15,4 %)	
Predilatace	37 (75,5 %)	11 (47,8 %)	26 (100,0 %)	< 0,001
Velikost	2,5 (1,0)	2,5 (1,0)	3,0 (0,7)	0,589
Rozdíl	0,5 (0,5)	-0,5 (0,3)	-0,5 (0,5)	0,060
Typ				
Semi-compliant	21 (56,8 %)	7 (63,6 %)	14 (53,8 %)	0,050
Non-compliant	12 (32,4 %)	1 (9,1 %)	11 (42,3 %)	
Cutting	3 (8,1 %)	2 (18,2 %)	1 (3,8 %)	
Scoring	1 (2,7 %)	1 (9,1 %)	0 (0,0 %)	
Postdilatace	46 (93,9 %)	22 (95,7 %)	24 (92,3 %)	0,999
Velikost	3,5 (0,5)	3,5 (0,5)	3,5 (0,5)	0,982
Rozdíl	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,451
Typ				
Semi-compliant	1 (2,2 %)	1 (4,5 %)	0 (0,0 %)	0,478
Non-compliant	45 (97,8 %)	21 (95,5 %)	24 (100,0 %)	
Medikace				
ASA	49 (100,0 %)	23 (100,0 %)	26 (100,0 %)	-
P2Y12	49 (100,0 %)	23 (100,0 %)	26 (100,0 %)	-
Statiny	48 (98,0 %)	22 (95,7 %)	26 (100,0 %)	0,469
BB	38 (77,6 %)	20 (87,0 %)	18 (69,2 %)	0,180
ACEi	36 (73,5 %)	17 (73,9 %)	19 (73,1 %)	0,999

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní a relativní četností. Relativní četnosti jsou kalkulovány z vyplněných dat. Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Fisherova exaktního testu.

Spojitě parametry jsou popsány mediánem a mezikvartilovým rozpětím. Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

Tabulka 5: Laboratorní vyšetření v daném čase u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

	Celkem N; medián (IQR)	DES N; medián (IQR)	BVS N; medián (IQR)	P
hsCRP (mg/l)				
0h	N = 45; 3,0 (2,9)	N = 23; 3,0 (2,6)	N = 22; 2,5 (2,9)	0,489
24h	N = 44; 3,6 (4,7)	N = 23; 4,0 (5,5)	N = 21; 2,4 (4,3)	0,065
48h	N = 44; 3,5 (3,8)	N = 23; 4,4 (3,3)	N = 21; 2,3 (3,6)	0,173
3m	N = 31; 1,2 (2,3)	N = 15; 1,2 (0,7)	N = 16; 2,5 (1,2)	0,313
IL6 (ng/l)				
0h	N = 45; 1,0 (2,1)	N = 23; 2,2 (2,6)	N = 22; 1,0 (1,2)	0,090
24h	N = 43; 4,1 (3,8)	N = 22; 3,5 (3,9)	N = 21; 4,1 (3,1)	0,981
48h	N = 43; 3,1 (3,7)	N = 23; 3,3 (2,7)	N = 20; 2,7 (2,8)	0,217
3m	N = 33; 2,2 (5,4)	N = 16; 2,2 (4,6)	N = 17; 1,0 (5,7)	0,315
SAA (mg/l)				
0h	N = 44; 4,4 (3,8)	N = 23; 5,5 (3,8)	N = 21; 3,2 (4,0)	0,030
24h	N = 43; 5,6 (8,6)	N = 23; 6,6 (12,0)	N = 20; 3,4 (7,0)	0,017
48h	N = 42; 5,9 (8,2)	N = 23; 7,1 (11,6)	N = 19; 4,4 (5,1)	0,047
3m	N = 32; 3,6 (5,4)	N = 16; 4,4 (4,6)	N = 16; 3,1 (5,7)	0,624
Ostatní parametry (0h)				
Glukóza (mmol/l)	N = 45; 5,4 (1,0)	N = 23; 5,5 (0,9)	N = 22; 5,3 (1,5)	0,563
Kreatinin (umol/l)	N = 45; 68,0 (22,0)	N = 23; 72,0 (20,5)	N = 22; 64,5 (16,3)	0,307
Cholesterol (mmol/l)	N = 45; 3,6 (1,2)	N = 23; 3,6 (1,3)	N = 22; 3,4 (1,1)	0,540
HDL (mmol/l)	N = 45; 1,0 (0,3)	N = 23; 1,0 (0,4)	N = 22; 1,0 (0,2)	0,427
LDL (mmol/l)	N = 45; 2,0 (0,8)	N = 23; 2,1 (0,8)	N = 22; 1,9 (0,6)	0,420
TAG (mmol/l)	N = 45; 1,1 (0,7)	N = 23; 1,0 (0,7)	N = 22; 1,2 (0,7)	0,358
Albumin (g/l)	N = 45; 35,0 (3,0)	N = 23; 34,0 (3,5)	N = 22; 35,0 (3,8)	0,358
Fibrinogen (g/l)	N = 45; 3,4 (1,2)	N = 23; 3,4 (1,0)	N = 22; 3,4 (1,1)	0,642

U celkem 4 pacientů nejsou hodnoty laboratorních testů analyzovány, neboť byla jejich vstupní hodnota hsCRP > 10. Spojité parametry jsou popsány validním N, mediánem a mezikvartilovým rozpětím (IQR). Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

Tabulky 5-7 se věnují vlastním výsledkům laboratorních testů ve srovnání obou skupin. V Tabulce 5 jsou zobrazeny mediány jednotlivých laboratorních parametrů, mezikvartilová rozpětí a statistické zhodnocení rozdílů. Významně se mezi skupinami lišily zjištěné hladiny SAA. Rozdíl byl v tomto případě patrný i u vstupního odběru před vlastní PCI. SAA tedy v našem souboru nepředstavuje vhodný parametr pro hodnocení rozdílu v zánětlivé odpovědi po implantaci DES a BVS.

Podrobněji výsledky zpracovávají Tabulky 6 a 7. V první z nich je hodnocena změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření v čase 24h, 48h a 3 měsíce vždy oproti výchozí hodnotě. Významnost této změny byla hodnocena pomocí Wilcoxonova párového testu a rozdíly byly významné u všech zánětlivých parametrů v čase 24h a 48h. Naopak hodnoty po 3 měsících se statisticky významně od vstupních hodnot nelišily.

Tabulka 6: Změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření oproti vstupní hodnotě u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

	0h N; medián (IQR)	24h N; medián (IQR)	p	48h N; medián (IQR)	p	3m N; medián (IQR)	p
Celkem							
hsCRP (mg/l)	N=45; 3,0 (2,9)	N=44; 3,6 (4,7)	<0,001	N=44; 3,5 (3,8)	<0,001	N=31; 1,2 (2,3)	0,240
IL-6 (ng/l)	N=45; 1,0 (2,1)	N=43; 4,1 (3,8)	<0,001	N=43; 3,1 (3,7)	<0,001	N=33; 2,2 (5,4)	0,073
SAA (mg/l)	N=44; 4,4 (3,8)	N=43; 5,6 (8,6)	<0,001	N=42; 5,9 (8,2)	<0,001	N=32; 3,6 (5,4)	0,739
DES							
hsCRP (mg/l)	N=23; 3,0 (2,6)	N=23; 4,0 (5,5)	<0,001	N=23; 4,4 (3,3)	0,001	N=15; 1,2 (0,7)	0,015
IL-6 (ng/l)	N=23; 2,2 (2,6)	N=22; 3,5 (3,9)	0,001	N=23; 3,3 (2,7)	0,011	N=16; 2,2 (4,6)	0,173
SAA (mg/l)	N=23; 5,5 (3,8)	N=23; 6,6 (12,0)	0,001	N=23; 7,1 (11,6)	0,003	N=16; 4,4 (4,6)	0,326
BVS							
hsCRP (mg/l)	N=22; 2,5 (2,9)	N=21; 2,4 (4,3)	0,005	N=21; 2,3 (3,6)	0,004	N=16; 2,5 (1,2)	0,501
IL-6 (ng/l)	N=22; 1,0 (1,2)	N=21; 4,1 (3,1)	<0,001	N=20; 2,7 (2,8)	0,002	N=17; 1,0 (5,7)	0,173
SAA (mg/l)	N=21; 3,2 (4,0)	N=20; 3,4 (7,0)	0,001	N=19; 4,4 (5,1)	<0,001	N=16; 3,1 (5,7)	0,156

Spojité parametry jsou popsány validním N, mediánem a mezikvartilovým rozpětím (IQR).
Pomocí Wilcoxonova párového testu je testováno, zda je změna parametru od vstupního měření statisticky významná.

V Tabulce 7 je za použití Mannova-Whitneyova testu hodnoceno, zda se rozdíl mezi hodnotami zánětlivých markerů v definovaných časech ($\Delta 24h-0h$, $\Delta 48h-0h$ a $\Delta 3m-0h$) mezi skupinami DES a BVS liší. U žádné z modalit jsme neprokázali významný rozdíl.

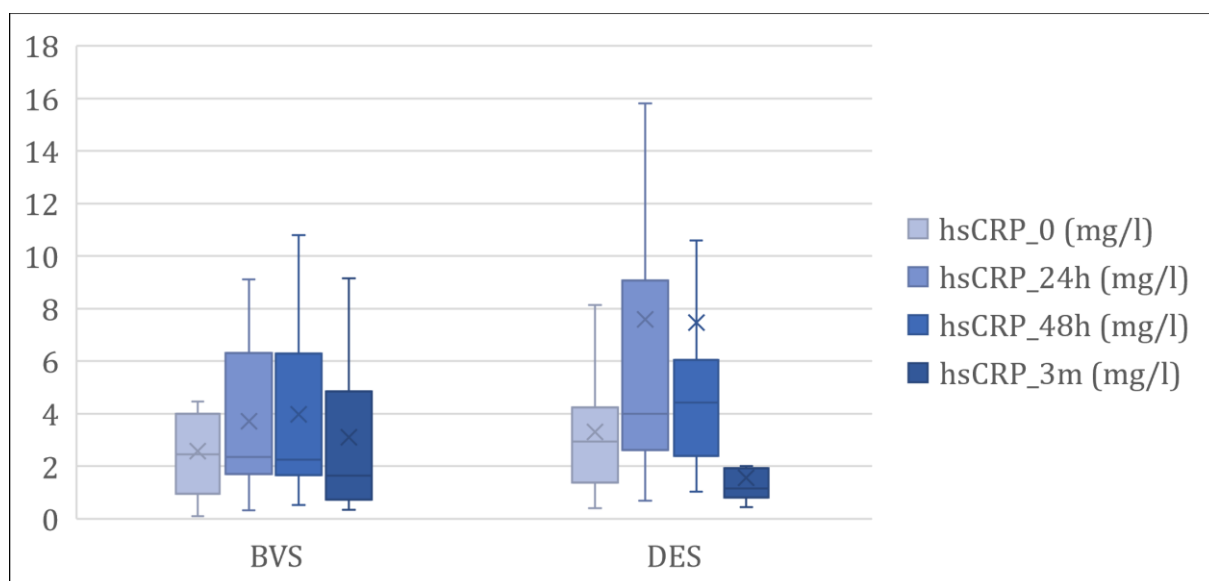
Vzestup hodnot hs-CRP, IL-6 i SAA byl tedy v obou skupinách v čase 24h i 48h po PCI statisticky významný a hodnoty po 3 měsících se od původních nelišily. Mezi skupinami DES a BVS rozdíl významný nebyl.

Tabulka 7: Změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření oproti vstupní hodnotě u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

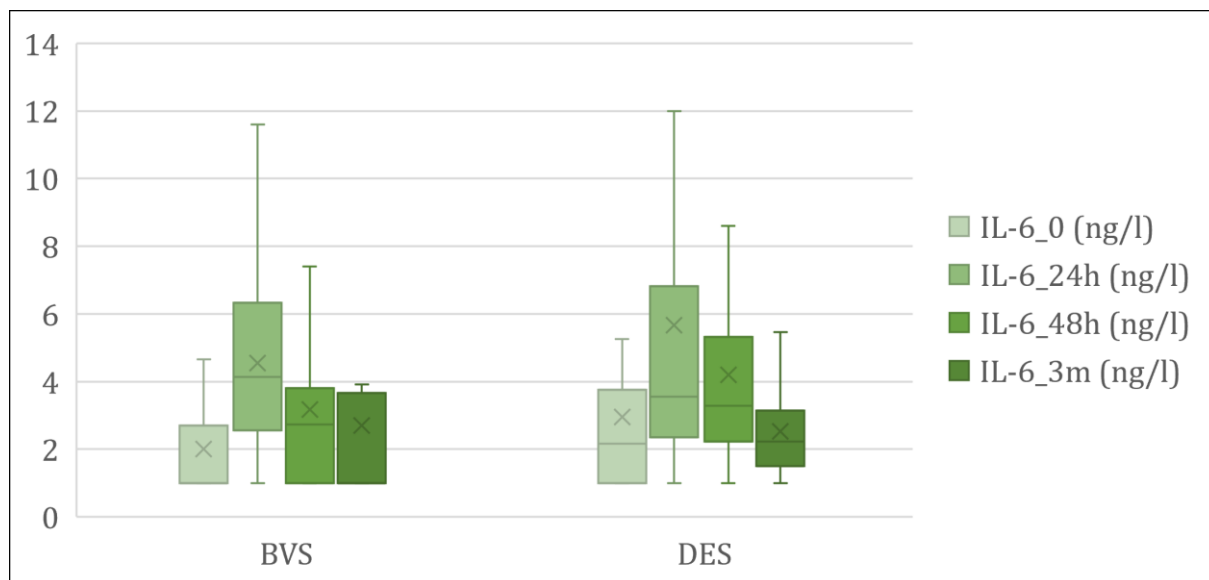
	Celkem N; medián (IQR)	DES N; medián (IQR)	BVS N; medián (IQR)	P
Změna CRP (mg/l)				
$\Delta 24h-0h$	N = 44; 0,9 (2,4)	N = 23; 0,9 (2,8)	N = 21; 0,9 (1,7)	0,378
$\Delta 48h-0h$	N = 44; 1,0 (2,8)	N = 23; 1,0 (3,3)	N = 21; 1,1 (2,2)	0,613
$\Delta 3m-0h$	N = 31; -0,3 (2,6)	N = 15; -0,9 (2,7)	N = 16; 0,1 (3,3)	0,018
Změna IL6 (ng/l)				
$\Delta 24h-0h$	N = 43; 2,2 (3,5)	N = 22; 1,8 (2,8)	N = 21; 2,6 (2,8)	0,228
$\Delta 48h-0h$	N = 43; 1,4 (2,5)	N = 23; 1,4 (2,7)	N = 20; 1,4 (2,4)	0,941
$\Delta 3m-0h$	N = 33; 0,0 (1,2)	N = 16; 0,5 (1,2)	N = 17; 0,0 (2,1)	0,985
Změna SAA (mg/l)				
$\Delta 24h-0h$	N = 43; 1,7 (5,2)	N = 23; 1,7 (7,7)	N = 20; 1,4 (2,6)	0,519
$\Delta 48h-0h$	N = 42; 2,4 (3,5)	N = 23; 2,9 (7,4)	N = 19; 2,0 (2,5)	0,950
$\Delta 3m-0h$	N = 31; -0,2 (5,5)	N = 16; -1,2 (5,3)	N = 15; 0,6 (5,9)	0,060

Spojité parametry jsou popsány validním N, mediánem a mezikvartilovým rozpětím.
Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

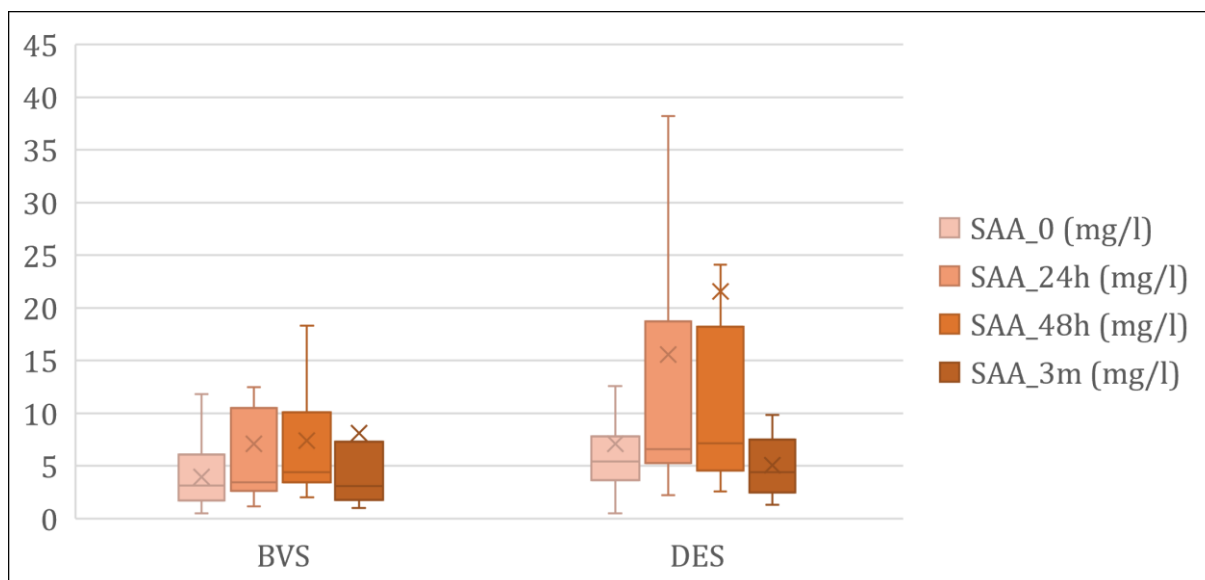
Obrázky 6-8 přehledně ukazují formou grafu vývoj hodnot hs-CRP, IL-6 a SAA v časech 0, 24 h, 48 h a 3 měsíce u skupiny BVS a DES. Hodnoty jsou vyjádřené mediány a mezikvartilovým rozpětím.



Obrázek 6: Hodnoty hs-CRP v čase 0h, 24h, 48h a 3m podle typu stentu (medián, IQR)



Obrázek 7: Hodnoty IL-6 v čase 0h, 24h, 48h a 3m podle typu stentu (medián, IQR)



Obrázek 8: Hodnoty SAA v čase 0h, 24h, 48h a 3m podle typu stentu (medián, IQR)

Pro Randomizovanou studii jsme tedy vyvrátili nulovou hypotézu 1 (a-c), naopak jsme potvrdili nulovou hypotézu 2 (a-c) a 3 (a-c).

Při hodnocení klinických událostí jsme vycházeli z definic uvedených v Academic Research Consortium (31) (Tabulka 1).

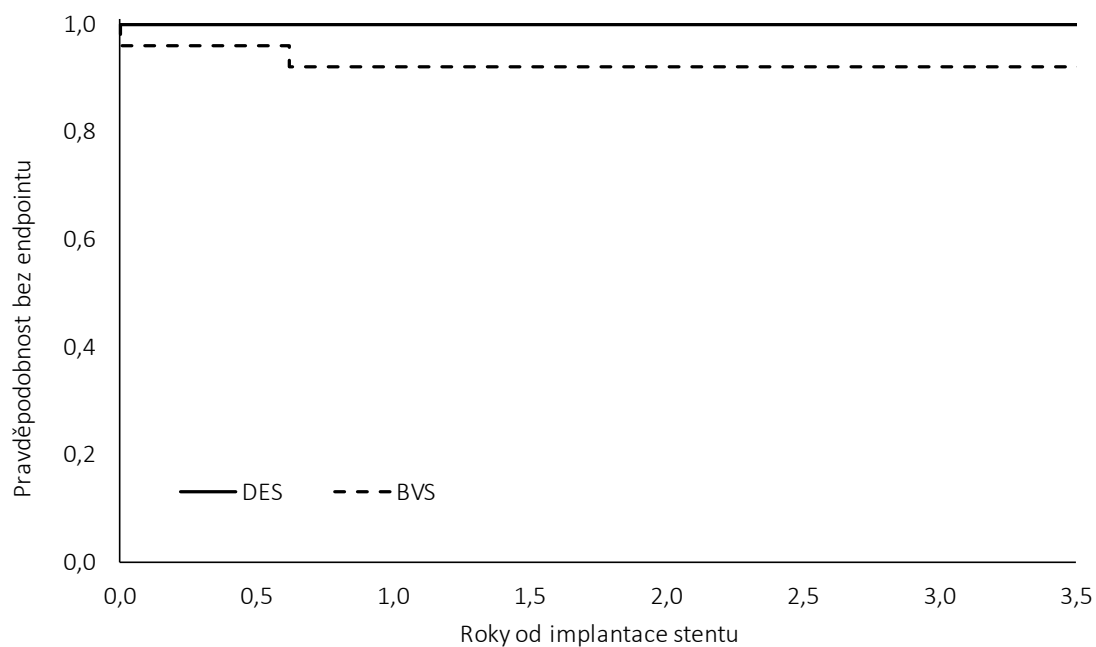
Jak je patrné z Tabulky 7, byl výskyt závažných klinických událostí raritní. Kompozitní cílový ukazatel POCE zahrnuje veškeré provedené revaskularizace, tedy i plánované. Z pohledu hodnocení bezpečnosti obou stentových platform jsou podstatné ostatní dva cílové ukazatele: trombóza stentu a kompozitní cílový ukazatel DOCE, do kterého patří srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná revaskularizace cílové tepny (TLR). Tyto události se vyskytly pouze ve skupině BVS, statisticky významný rozdíl nebyl přítomen, soubor však pro hodnocení významnosti není dostatečně velký.

Tabulka 8: Výskyt klinických cílových ukazatelů u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

	Celkem	DES	BVS	p
Trombóza stentu	2 (4,1 %)	0 (0,0 %)	2 (7,7 %)	0,491
DOCE	3 (6,3 %)	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)	0,235
POCE	13 (26,5 %)	6 (26,1 %)	7 (26,9 %)	0,999

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní a relativní četností. Relativní četnosti jsou kalkulovány z vyplněných dat. Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Fisherova exaktního testu.

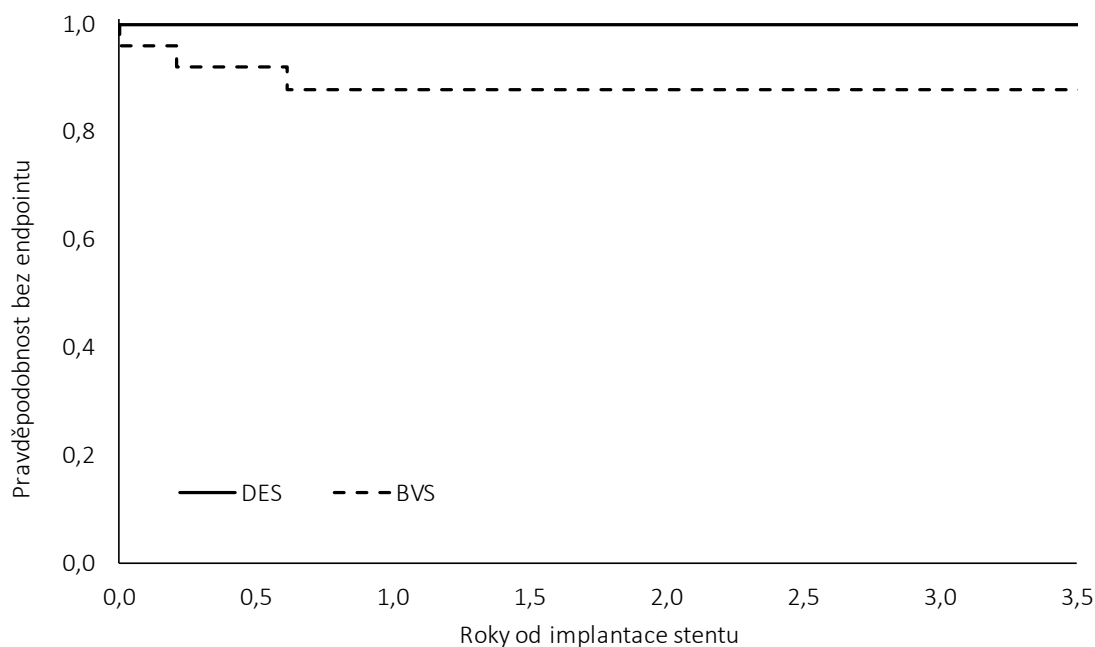
Obrázky 9 a 10 vyjadřují za pomoci Kaplan-Meierových křivek klinické cílové ukazatele u obou studovaných skupin. Statistická významnost při využití LogRank testu nebyla mezi skupinami DES a BVS prokázána.



	Roky od implantace					P*
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	
DES	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	0,184
BVS	0,962 (0,888-1,000)	0,921 (0,817-1,000)	0,921 (0,817-1,000)	0,921 (0,817-1,000)	0,921 (0,817-1,000)	

* LogRank test

Obrázek 9: Analýza času do trombózy stentu/BVS u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)



	Roky od implantace					P*
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	
DES	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	1,000 (1,000-1,000)	0,097
BVS	0,920 (0,814-1,000)	0,880 (0,753-1,000)	0,880 (0,753-1,000)	0,880 (0,753-1,000)	0,880 (0,753-1,000)	

* LogRank test

Obrázek 10: Analýza času do DOCE u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

Při standardním hodnocení časového odstupu výskytu této události od vlastního provedení PCI podle Academic Research Consortium (31) jsme zaznamenali jeden případ akutní trombózy (za klinického obrazu STEMI přední stěny při trombóze BVS v RIA) a jeden případ pozdní trombózy BVS (v tomto případě klinický obraz NSTEMI anterolaterálně při trombóze BVS v ramus diagonalis a nasedající významná stenóza RIA). Ve sledovaném období se u žádného z pacientů ze skupiny DES trombóza stentu či podezření na ni nevyskytlo.

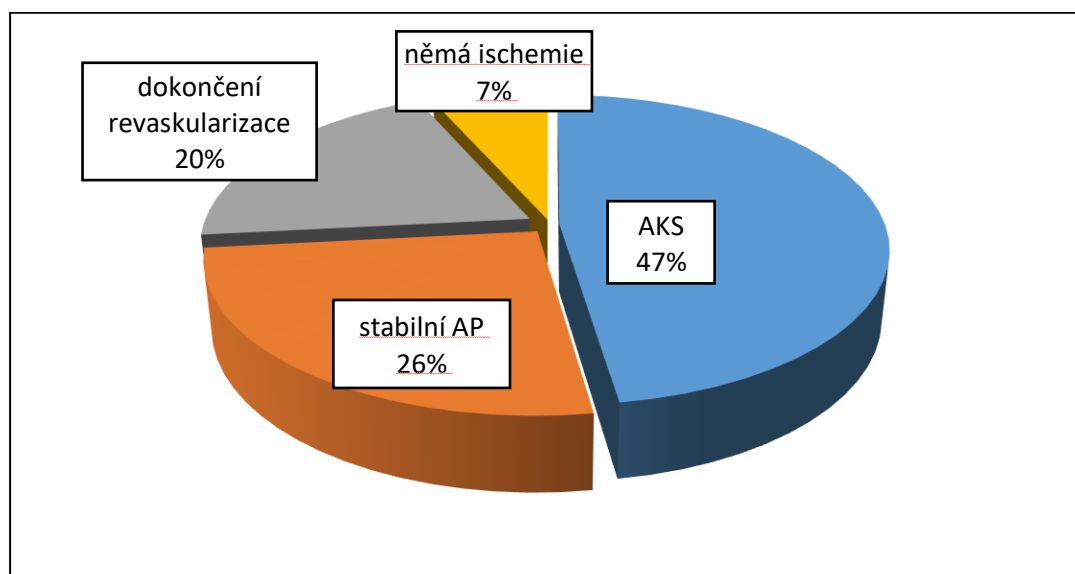
4.3. Observační studie

Klinické výsledky konsekutivních pacientů s implantovaným Absorb BVS (38)

Soubor zahrnuje konsekutivní pacienty, kterým byl na našem pracovišti v období 9/2013 až 12/2015 implantován Absorb BVS. Při celkem 196 PCI (6,2 % všech PCI ve sledovaném období) bylo 178 pacientům implantováno 210 Absorb BVS. Minimální follow-up činil 16 měsíců s mediánem 772 dnů. Základní charakteristiku ukazuje Tabulka 9, zastoupení akutního koronárního syndromu (AKS) jako indikace PCI činilo 47 % (Obrázek 11).

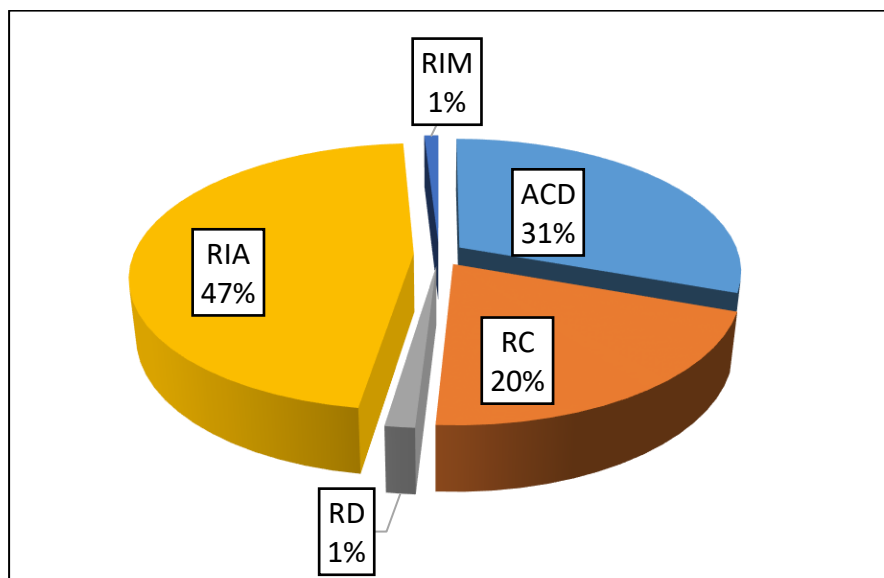
Tabulka 9: Základní charakteristika souboru

Charakteristika souboru (n=178)	
věk (medián)	63
muži	75,8 %
BMI	29,2
aktivní kouření	34,0 %
hypertenze	76,4 %
dyslipidémie	70,8 %
diabetes	27,0 %
předchozí IM	33,1 %
předchozí CMP	2,8 %
předchozí PCI	40,4 %
předchozí CABG	6,2 %

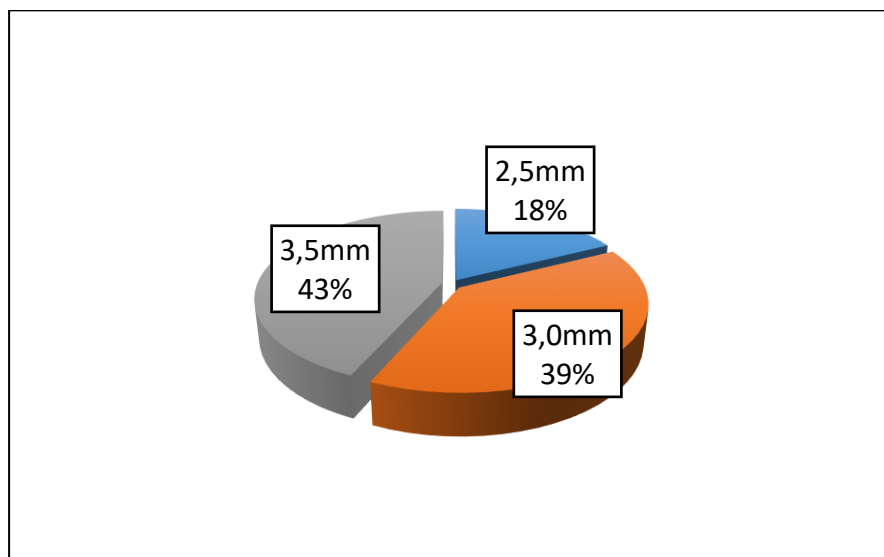


Obrázek 11: Indikace implantace Absorb BVS (AKS – akutní koronární syndrom)

Podíl jednotlivých koronárních povodí a průměrů implantovaných Absorb BVS je znázorněn na Obrázcích 12 a 13.



Obrázek 12: Intervenovaná koronární povodí



Obrázek 13: Zastoupení Absorb BVS podle průměru

Predilatace cílové léze byla provedena u 191 z 210 BVS (91,0 %). K predilataci byly využity „semi-compliant“ balony v 61,2 %, „cutting“ balony ve 31,4 % a „non-compliant“ balony v 7,4 % případů. Ve 35,5 % šlo o predilataci s poměrem kalibru predilatačního balonu ku BVS 1:1, v 63 % byl predilatační balon menšího průměru, typicky o 0,5mm.

Postdilataci jsme provedli u 75,7 % BVS, v 88,1 % pomocí „non-compliant“ balonu, ve zbylých případech za využití „semi-compliant“ balonu. Průměr postdilatačního balonu byl v 87,7 % shodný s průměrem BVS, v 11,9 % byl balon o 0,5mm větší. Průměrný maximální tlak při implantaci případně postdilataci BVS byl 16,5atm. Duální protideštičková léčba byla doporučována standardně na 12 měsíců.

Všichni pacienti dokončili jednoroční „follow-up“, dvouletý máme k dispozici u 119 pacientů ze 178 (66,9 %).

Základní kompozitní cílový ukazatel orientovaný na implantovaný BVS, tzv. DOCE (Tabulka 1) se do 30 dnů vyskytl u 5 pacientů ze 178 (2,8 %), do 6 měsíců shodně jako do 1 roku u 8 pacientů ze 178 (4,5 %). Odhad výskytu DOCE po dvou letech na základě Kaplan-Meierovy křivky činí 6,8 %. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin postihlo v prvním roce 7 ze 178 pacientů (3,9 %).

V souboru jsme za celé období sledování zaznamenali celkem šest případů jisté, dva případy pravděpodobné a jeden případ možné trombózy BVS. Medián doby do vzniku trombózy BVS činil v případě jisté trombózy 121 dnů, u pravděpodobné 5,5 dne a jediný případ možné trombózy BVS se odehrál po 76 dnech od PCI. S akutní trombózou BVS jsme se setkali jedenkrát, se subakutní čtyřikrát s pozdní ve dvou případech a velmi pozdní trombózu jsme zaznamenali jedenkrát (Tabulka 10).

Celkem se tedy jistá a pravděpodobná trombóza BVS vyskytla v pěti případech do 30 dnů (2,8 %), sedmkrát do 12 měsíců (3,9 %), osmý je pak případ dosud jediné velmi pozdní trombózy po 525 dnech od PCI (Tabulka 10). Čtyři z těchto osmi nežádoucích událostí vyústily v úmrtí. V případě pravděpodobné trombózy BVS tomu tak bylo z definice, kdy oba pacienti zemřeli do 48 hodin od provedení PCI za okolností svědčících pro IM v povodí cílové tepny. U dvou pacientů s jistou trombózou byla tato událost vyvolávajícím momentem hemodynamického zhoršení, které přes provedení PCI a intenzivní péči vedlo k úmrtí pod obrazem refrakterního srdečního selhání za 9 resp. 69 dnů od trombózy BVS.

Tabulka 10: Časové rozložení případů trombózy BVS

n=178	jistá	pravděpodobná	možná
akutní (do 24 h)	1	0	0
subakutní (do 30. dne)	2	2	0
pozdní (do 1 roku)	2	0	1
velmi pozdní (po 1 roce)	1	0	0
celkem	6	2	1

Nebylo prokázáno porušení protokolu implantace u pacientů s výskytem trombózy BVS a souvislost mezi technikou implantace a výskytem trombózy BVS jsme neprokázali. Výskyt ostatních klinických cílových ukazatelů ukazuje Tabulka 11.

Tabulka 11: Přehled klinických cílových ukazatelů (použité zkratky viz Tabulku 2)

Cílový ukazatel	30 dnů	12 měsíců	Celé sledování
DOCE (TLF)	2,8 %	4,5 %	7,9 %
kardiovaskulární úmrtí			5,1 %
IM v povodí cílové tepny			5,1 %
TLR			3,9 %
POCE	18,0 %	22,5 %	28,1 %
jakékoli úmrtí			5,6 %
jakýkoli IM			6,7 %
jakákoli revaskularizace			24,7 %
- kromě „staged PCI“			12,9 %
trombóza BVS (jistá/pravděpodobná)	2,8 %	3,9 %	4,5 %

5. Diskuse

První část diskuse je zaměřena na oblast zánětlivé odpovědi po PCI a začlenění výsledků **Randomizované studie** do kontextu dostupných literárních dat. Ve druhé části jsou rozebírána data o klinických výsledcích BVS, a to v porovnání dat z naší **Observační studie** a z registrů, studií a metaanalýz publikovaných v literatuře.

5.1. Randomizovaná studie

Otázka souvislosti zánětu, aterosklerózy a intervencí v koronárním řečišti je v literatuře zkoumána již přes 20 let (39, 40). Zánětlivé mechanismy jsou široce akceptovány jako klíčoví hráči v patogenezi neointimální proliferace a in-stent restenózy, podrobnější zobrazovací metody jako OCT pomohly pochopit i jiný mechanismus pozdního selhání stentů, který je označován jako neoateroskleróza (13). Četné práce se věnovaly hodnocení zánětlivé odpovědi po implantaci konkrétních typů stentů, ať už se jednalo o srovnání BMS a DES či jednotlivých typů DES. V literatuře publikované práce přináší nejednoznačné výsledky.

Tabulka 12 ukazuje přehled prací, které se věnovaly souvislosti mezi hodnotami CRP a výskytem cílových ukazatelů v éře první generace DES. V první části tabulky jsou zobrazeny práce, které hodnotily výskyt cílových ukazatelů v závislosti na bazální hodnotě CRP. Oemrawsingh et al. hodnotili dlouhodobou prognostickou hodnotu bazálních hladin CRP u pacientů po implantaci sirolimového lékového stentu a prokázali že vyšší hodnoty CRP byly spojeny s vyšší incidencí mortality z jakékoli příčiny a infarktu myokardu při desetiletém sledování a to i po adjustaci na zavedené kardiovaskulární rizikové faktory (41). Niccoli s kolektivem ve své práci z roku 2011 prokázal u pacientů s in-stent restenózou po implantaci DES, že vyšší bazální hodnoty CRP při původní PCI byly spojeny s agresivnější (difúzní) formou in-stent restenózy (42).

Druhá část tabulky potom shrnuje studie, které se zabývaly hodnocením změny CRP, případně dalších zánětlivých markerů, v době do 48 až 72 hodin po provedení PCI. Studie zkoumaly, zda tato změna může ovlivňovat výsledky léčby.

Práce jihokorejských autorů z roku 2005 porovnávala hladiny CRP po implantaci DES a BMS u 67 pacientů se stabilní anginou pectoris. Ty byly stanoveny před intervencí a po 48 resp. 72 hodinách a byly signifikantně vyšší ve skupině BMS než DES (43).

Druhá část tabulky potom shrnuje studie, které se zabývaly hodnocením změny CRP, případně dalších zánětlivých markerů, v době do 48 až 72 hodin po provedení PCI. Studie zkoumaly, zda tato změna může ovlivňovat výsledky léčby.

Práce jihokorejských autorů z roku 2005 porovnávala hladiny CRP po implantaci DES a BMS u 67 pacientů se stabilní anginou pectoris. Ty byly stanoveny před intervencí a po 48 resp. 72 hodinách a byly signifikantně vyšší ve skupině BMS než DES (43).

Randomizovaná čínská studie z roku 2009 pracovala s pacienty se stabilní anginou pectoris, jako markery zánětu byly stanovovány CRP a IL-6 před PCI a po 24 resp. 72 hodinách, pacienti podstoupili kontrolní koronarografické vyšetření po 8 měsících. V obou skupinách došlo k významnému vzestupu obou markerů zánětu po 24 hodinách (u CRP i po 72 h), plazmatické hodnoty těchto markerů ale byly ve skupině PES signifikantně vyšší a v souladu s tím byla v této skupině pozorována i významně větší pozdní ztráta lumina („late lumen loss“) (44).

Tabulka 12: Prediktivní hodnota CRP po implantaci DES. Převzato od Montone et al. (45), upraveno.

Studie	Rok	Počet pacientů	Klinická prezentace	Typ DES	Výsledek	Ref.
Bazální hodnota CRP (výsledky hodnotí predikci cílových ukazatelů na základě bazální hodnoty CRP)						
Park et al.	2009	2691	NAP, SAP	SES/PES	Prokázána predikce trombózu stentu, úmrtí a IM, nikoli TVR	(29)
Niccoli et al.	2009	200	AKS, SAP	SES/PES	Neprokázána predikce MACE	(46)
Ishii et al.	2009	167	SAP na hemodialýze	SES	Prokázána predikce MACE a ISR	(23)
Park et al.	2007	1650	AKS, SAP	SES/PES	Prokázána predikce MACE, nikoli ISR	(27)
Karha et al.	2006	395	NSTE-AKS, SAP	SES	Prokázána predikce výskytu úmrtí a IM	(25)
Dibra et al.	2005	149	SAP	SES	Neprokázána predikce ISR	(20)
Palmerini et al.	2005	42	NSTE-AKS, SAP	SES/PES	Prokázána predikce úmrtí a úmrtí/IM	(26)
Postprocedurální změna hodnoty CRP (výsledky hodnotí predikci cílových ukazatelů na základě změny hodnoty CRP)						
Kang et al.	2009	79	SAP	SES/PES	Neprokázána predikce ISR	(21)
Gaspardone et al.	2006	121	SAP	SES/PES/DEX	Prokázána korelace mezi bazální a vrcholovou hodnotou CRP s výskytem MACE a ISR	(28)
Karha et al.	2006	395	NSTE-AKS, SAP	SES	Neprokázána predikce výskytu úmrtí a IM	(25)
Dibra et al.	2005	149	SAP	SES	Neprokázána predikce ISR pomocí velikosti změny hodnoty CRP	(20)
De la Torre-Hernandez et al.	2005	300	SAP	SES	Neprokázána predikce MACE	(24)
(NSTE)-AKS: akutní koronární syndrom (bez ST elevací), NAP: nestabilní angina pectoris, SAP: stabilní angina pectoris, SES/PES/DEX: lékový stent uvolňující sirolimus/paclitaxel/dexamethason, MACE: závažná kardiální nežádoucí událost, TVR: revaskularizace cílové tepny						

Chen s kolektivem v práci z roku 2014 srovnávali rozdíl mezi IL-6 a hs-CRP z hlediska schopnosti predikovat výskyt kardiovaskulárních příhod 2 roky po implantaci stentu u 1896 pacientů s nestabilní anginou pectoris bez předchozí léčby statiny. Primárním cílovým ukazatelem byl výskyt srdeční smrti či infarktu myokardu. Prokázali, že IL-6 je v tomto ohledu významně lepším ukazatelem než hs-CRP, a to nejen u srdeční smrti a IM (HR: 1,33; 95% CI: 1,234-1,449; $P < 0,001$), ale i u sekundárních cílových ukazatelů (MACE a pozdní jistá/pravděpodobná trombóza stentu) (47).

Shiba et al. zařadili do svého sledování populaci 1234 konsekutivních pacientů, kterým byl implantován DES (ve více než 60 % šlo o DES první generace). CRP bylo stanoveno před PCI a poté v pozdní fázi po 8-12 měsících. Pacienti se zvýšenými hodnotami CRP nad 2,0 mg/l měli signifikantně zvýšené riziko rozvoje MACE (kompozitní cílový ukazatel zahrnující úmrtí, nefatální infarkt myokardu a opakovanou revaskularizaci). Bez zajímavosti není, že zvýšené hodnoty CRP v pozdní fázi měly vyšší prediktivní hodnotu pro výskyt MACE (HR: 4,00; 95% CI: 3,16–5,05; $p < 0,0001$) než bazální hodnoty CRP (HR: 1,52; 95% CI: 1,21–1,93; $p = 0,0004$). Dalším zjištěním autorů bylo, že přibližně dvě

třetiny pacientů s elevací CRP v pozdní fázi měly vyšší hodnoty CRP i bazálně, což nasvědčovalo přetrvávajícímu chronickému zánětu po proběhlé revaskularizaci. Multivariantní analýza pak prokázala negativní asociaci elevací hodnot CRP v pozdní fázi u pacientů s implantovaným DES novější generace (OR: 0,59; 95% CI: 0,41–0,84; $p = 0,003$) a pacientů léčených statiny (OR: 0,68; 95% CI: 0,47–0,97; $p = 0,03$) (48).

Ridker s kolektivem ve své práci z roku 2020 hodnotící vliv zánětu na výskyt MACE a celkové mortality u 4168 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem sledovaných po dobu 5 let uzavírá, že navzdory současné „state-of-the-art“ agresivní sekundární prevenci zůstává vztah mezi zánětem, hladinou LDL cholesterolu a kardiovaskulárním rizikem do značné míry nezměněn oproti stavu popsanému před více než dvěma dekádami. Tato data jsou podle autorů v souladu s hypotézou, že budoucí léčba aterosklerózy bude vyžadovat kombinaci inhibice zánětu a dodatečného snížení cholesterolu (49).

V práci českých autorů provedené v rámci studie PRAGUE-19 byla hodnocena imunitní a zánětlivá odpověď po implantaci vstřebatelných stentů (BVS) u pacientů s akutním infarktem s ST elevacemi (STEMI). Vycházela z recentně publikovaných studií o vyšším výskytu trombózy BVS v porovnání s metalickými stenty. Tato laboratorní podstudie zahrnuje 49 pacientů s BVS a kontrolní skupinu 52 pacientů s implantací metalického stentu. U všech pacientů byly stanoveny plazmatické hladiny zánětlivých markerů (hs-CRP, IL-6, TNF- α) před vlastní implantací BVS či stentu, po 24 a 48 hodinách a při klinických kontrolách po 1 měsíci a 2 letech. Primárním kombinovaným cílovým ukazatelem byla smrt z jakékoli příčiny, reinfarkt nebo revaskularizaci cílové tepny (TVR) a tento cílový ukazatel se významně nelišil mezi oběma skupinami ($p = 0,442$), celková mortalita byla rovněž shodná ($p = 0,966$). V celém souboru se objevil 1 případ jisté subakutní trombózy BVS a 2 případy jisté trombózy stentu (subakutní a pozdní). Bazální hladiny zánětlivých markerů se mezi skupinami nelišily. Při kontrolách po 24 a 48 hodinách byly hladiny hs-CRP a IL-6 nižší ve skupině BVS, při klinických kontrolách po 1 měsíci a 2 letech žádný rozdíl pozorovaný nebyl. Hodnoty TNF- α se mezi skupinami nelišily při žádném čase odběru. Autoři závěrem konstatovali, že podle jejich dat je imunitně-zánětlivá odpověď po implantaci BVS ve srovnání s implantací metalického stentu v časně fázi nižší, tento rozdíl však nepřetrvává v dlouhodobém měřítku (50).

V kontextu těchto prací naše randomizovaná studie potvrdila, že při PCI je na systémové úrovni hodnotitelný signifikantní vzestup zánětlivé aktivity způsobený traumatem koronární tepny při její dilataci a implantaci BVS/stentu. Přes technické rozdíly ve způsobu implantaci BVS a DES jsme nezaznamenali významné rozdíly v hladinách zánětlivých markerů po implantaci BVS a DES. Nepotvrdili jsme tak předpoklad, že agresivnější predilatace v případě BVS by mohla vést k vyšší zánětlivé odpovědi.

Limitací naší práce byl počet zařazených pacientů, nepodařilo se dosáhnout plánovaného počtu 30 pacientů v každé z větví z důvodu stažení studovaného BVS z klinického užívání výrobcem. Počty jsou dostatečné pro statistické zhodnocení rozdílů v zánětlivé odpovědi, pro hodnocení klinických cílových ukazatelů a prediktivní hodnoty zánětlivých markerů na jejich výskyt však soubor není dostatečně velký.

Ve světle nových doporučení o revaskularizaci myokardu (51) by koronární léze nezanedbatelné část zařazených pacientů před vlastní revaskularizací měly být vyšetřeny pomocí frakční průtokové rezervy (FFR) ke stanovení funkční/fyziologické významnosti konkrétní stenózy. Zároveň při dnešním způsobu práce bychom výrazně větší prostor věnovali využití invazivních zobrazovacích metod, zejména OCT.

5.2. Observační studie

Retrospektivní sledování výskytu klinických cílových ukazatelů u pacientů s implantovaným Absorb BVS v naší observační studii potvrdilo, že výskyt trombózy tohoto typu BVS převyšuje jednorocní hodnoty pod 1 %, na které jsme z literatury (52-54) i z vlastní klinické zkušenosti zvyklí u DES druhé generace.

5.2.1. Registry a randomizované studie

Pro zasazení našeho souboru do kontextu publikovaných prací se v první řadě nabízí srovnání s registry zkoumající použití BVS Absorb u neselektované populace. Registr GHOST-EU (32) zkoumal střednědobé výsledky BVS v populaci „all-comers“. Výskyt TLF (či DOCE) po 6 měsících byl 4,4 % a jisté/pravděpodobné trombózy BVS 2,1 %. Tento poměrně vysoký výskyt trombózy BVS jako jeden z prvních přispěl negativně do diskuse o bezpečnosti BVS v porovnání s aktuálními DES.

Naše Observační studie publikovaná v roce 2017 (38) ukázala srovnatelná data, výskyt trombózy BVS v našem souboru konsektivních pacientů s vysokým podílem akutních koronárních syndromů byl 2,8 % do 30 dnů od PCI a 3,9 % do 12 měsíců od PCI.

Randomizované studie u stabilních forem ICHS jsou reprezentovány studii ABSORB II (55) a ABSORB III (56). V první z nich nebyl primární cílový ukazatel klinický a po 3 letech u Absorb BVS oproti DES Xience překvapivě nebyla prokázána lepší vazomotorika cévy při testu s acetylcholinem, naopak významně vyšší byla pozdní ztráta lumina („late lumen loss“) u BVS. Větší pozornost však upoutal významně vyšší výskyt MACE: 10,5 % vs. 5,0 %; $p = 0,04$; IM cílové tepny: 7,1 % vs. 1,2 %; $p = 0,006$ a zejména pak výskyt jisté trombózy BVS/DES: 2,5 % vs. 0 %; $p = 0,06$ včetně velmi pozdní po 1 roce: 1,8 % vs. 0 %, $p = 0,19$.

Studie ABSORB III měla primární cílový ukazatel klinický, a to výskyt selhání cílové léze (target lesion failure – TLF) (Tabulka 1) po 1 roce. Absorb BVS byl srovnatelný s DES Xience z hlediska výskytu primárního cílového ukazatele TLF (7,8 % vs. 6,1 %, $p = 0,007$ pro non-inferioritu). Tříleté výsledky studie ABSORB III byly publikovány v říjnu 2017 (57), tedy až po definitivním stažení systému Absorb BVS z trhu a potvrdily zvýšený výskyt nežádoucích událostí u BVS ve srovnání s DES, statisticky významně se to týkalo jistých/pravděpodobných trombóz BVS/stentu a akutního IM v povodí intervenované cílové tepny.

Jako další do diskuse přispěla randomizovaná studie AIDA (33), která náhodně rozdělila pacienty do větve s Absorb BVS a everolimovým lékovým stentem (EES), oproti studiím ABSORB II a III šlo o populaci lépe odpovídající běžné skladbě pacientů, klinických situací a koronárních lézí. Primárním cílovým ukazatelem bylo selhání cílové tepny (target-vessel failure, dále jen TVF – oproti běžně uváděnému pojmu „target lesion failure“ se liší v zahrnutí všech revaskularizací v povodí cílové tepny. Výskyt TVF činil po 2 letech se u obou skupin nelišil: 11,7 % u BVS vs. 10,7 % u DES. Vyšší však byl výskyt IM v povodí cílové tepny 5,5 % vs. 3,2 %, $p = 0,04$. Výskyt jisté/pravděpodobné trombózy BVS/stentu po 2 letech dle Kaplan-Meierovy analýzy byl významně vyšší ve skupině s BVS, kde činil 3,5 % oproti 0,9 % ve větvi DES ($p < 0,001$) a to bez rozdílu na době vzniku trombózy či technice implantace. Naše data z observační studie v souladu se studií AIDA rovněž nepodporují hypotézu, že k trombóze BVS dochází při nedodržení implantačního protokolu.

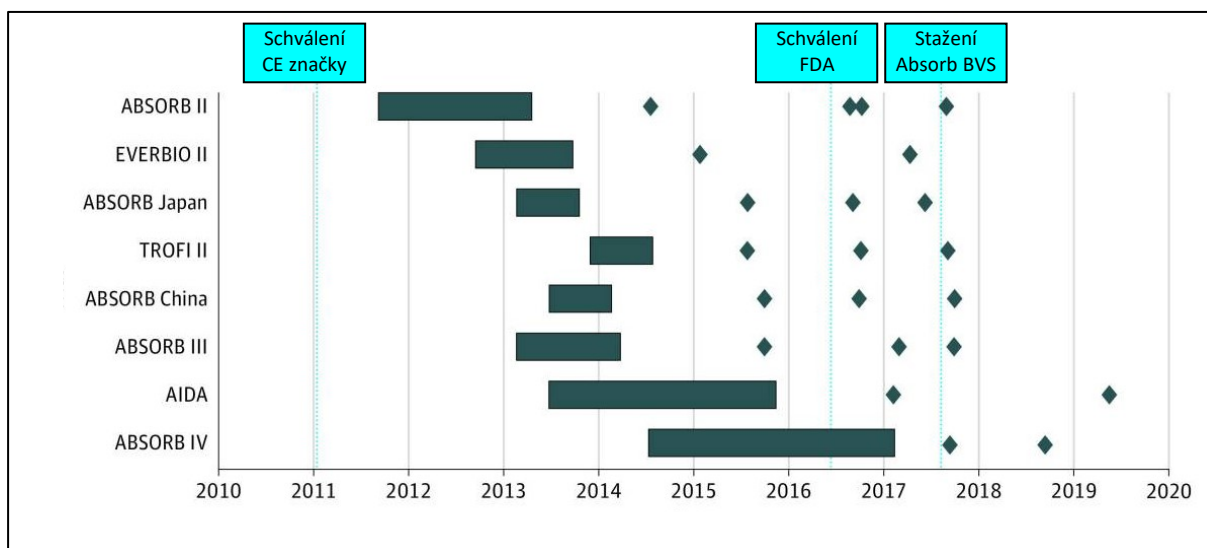
5.2.2. Metaanalýzy

Největší prostor v literatuře byl metaanalýzám porovnávajícím použití Absorb BVS a everolimus uvolňující DES (dále jen EES) věnován v letech 2016-2018, kdy jich bylo celkem publikováno přes 20.

Počínaje Lipinskiho metaanalýzou (58) naprostá většina dalších metaanalýz dokumentovala horší klinické výsledky u Absorb BVS v porovnání s EES (59-81). Collet et al. (63) se v práci z roku 2017 na souboru 16830 pacientů s mediánem sledování 12 měsíců dopracovali k výskytu jisté či pravděpodobné trombózy BVS 1,8 %, další 1,0 % pak činil výskyt velmi pozdní trombózy po 1 roce od implantace BVS.

V žádné z publikovaných metaanalýz nebyly klinické výsledky Absorb BVS lepší, pouze ojediněle byly některé parametry mezi Absorb BVS a EES srovnatelné (77) (66). Felix et al. ve své metaanalýze z roku 2018 (65) shrnuje, že přes zvýšené riziko selhání cílové léze (TLF), infarktu myokardu, revaskularizace cílové léze (TLR) a jisté/pravděpodobné trombózy BVS/stentu nevedly tyto klinické události při střednědobém sledování ke zvýšení rizika mortality ze všech příčin.

V zatím poslední publikované metaanalýze na toto téma z roku 2020 od Siontise et al. (76) je velmi přehledně zpracována časová osa, jak probíhal nábor do zásadních randomizovaných kontrolovaných studií, kdy byly publikované výsledky z klinického sledování pacientů, to vše v kontextu schválení použití Absorb BVS pro klinické použití v Evropě a USA a stažení systému z trhu výrobcem (Obrázek 14).



Obrázek 14: Randomizované studie porovnávajících Absorb BVS s metalickými DES uvolňujícími everolimus. Horizontální boxy vyznačují období náboru, kosočtverce odpovídají publikacím dat z follow-up jednotlivých studií. Převzato od Siontise et. al. (76), upraveno.

Práce hodnotila data z 22 publikací výsledků 8 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 8180 pacienty, ve kterých byli pacienti randomizováni k PCI s využitím Absorb BVS (4553 pacientů) nebo EES (3627). Nábor do studií trval přes 6 let. Hlavním cílovým ukazatelem byl výskyt jisté či pravděpodobné trombózy BVS/stentu a autoři využili Mantel-Haenszelovu metodu kumulativní metaanalýzy ke zhodnocení výskytu vzácných klinických událostí v průběhu času. Celkem bylo po celou dobu sledování ve všech studiích dokumentováno 96 trombóz BVS a 20 trombóz stentu.

Kumulativní metaanalýza (Tabulka 13) ukázala, že počáteční nejistota z hlediska efektu léčby na základě časných studií s dobou sledování 1 rok se postupně vyvíjela zahrnutím dalších studií a delšího času sledování. Prvotní obavy o bezpečnost léčby Absorb BVS byly patrné po publikaci studie ABSORB III v říjnu 2015 (56), ve které bylo patrné statisticky nevýznamné, nicméně klinicky podstatné zvýšení rizika trombózy u BVS proti EES (OR: 2,22; 95% CI: 0,97-5,06; P = 0,06). Rozdíl mezi skupinami začal být statisticky významný (OR: 2,52; 95 % CI: 1,12-5,71; P = 0,03) po zahrnutí nově dostupných dat v září 2016, tedy 11 měsíců před stažením systému Absorb BVS z trhu. S publikovanými výsledky tříletého sledování ve studii ABSORB III v říjnu 2017 (57) dosáhl nakonec rozdíl mezi skupinami hodnot jednoznačně svědčících pro škodlivost Absorb BVS ve srovnání s EES (OR: 3,68; 95 % CI: 2,25-6,00; P < 0,001).

Tabulka 13: Kumulativní metaanalýza randomizované studie porovnávajících Absorb BVS a EES. Záznamy s údaji o různé délce sledování u téže studie jsou seřazeny podle data publikace. Čtverečky vpravo ukazují odds ratio (OR), horizontální úsečky představují 95% konfidenční interval (CI). Převzato od Siontise et. al. (76).

Trial	Length of follow-up	Publicly available	Patients, No.	Events, No.	OR (95% CI)	Decreased risk of BVS-related thrombosis	Increased risk of BVS-related thrombosis	P value
CE mark approval (January 2011)								
ABSORB II	1 y	September 14, 2014	501	3	3.51 (0.18-68.30)			.41
EVERBIO II	1 y	March 3, 2015	659	3	3.51 (0.18-68.30)			.41
ABSORB Japan	1 y	September 1, 2015	1057	9	1.76 (0.36-8.56)			.48
TROFI II	1 y	September 24, 2015	1248	10	2.14 (0.46-10.00)			.33
ABSORB China	1 y	October 12, 2015	1723	11	2.53 (0.56-11.50)			.23
ABSORB III	1 y	October 12, 2015	3731	36	2.22 (0.97-5.06)			.06
FDA approval (July 2016)								
ABSORB Japan	2 y	September 18, 2016	3731	40	2.52 (1.12-5.71)			.03
ABSORB II	2 y	October 20, 2016	3731	42	2.67 (1.19-6.02)			.02
ABSORB II	3 y	October 30, 2016	3731	46	2.96 (1.32-6.63)			.008
ABSORB China	2 y	October 31, 2016	3731	47	3.07 (1.38-6.85)			.006
TROFI II	2 y	October 31, 2016	3731	49	2.87 (1.34-6.16)			.007
ABSORB III	2 y	March 18, 2017	3731	53	3.15 (1.48-6.72)			.003
AIDA	2 y	March 29, 2017	5576	92	3.50 (2.03-6.05)			<.001
EVERBIO II	2 y	May 12, 2017	5576	93	3.56 (2.06-6.14)			<.001
ABSORB Japan	3 y	May 16, 2017	5576	94	3.60 (2.09-6.20)			<.001
BVS withdrawn (September 2017)								
ABSORB III	3 y	October 20, 2017	5576	100	3.82 (2.22-6.58)			<.001

Limitací naší observační studie je její retrospektivní charakter, absence kontrolní větve s rutinně používanými DES druhé generace a počet pacientů, který neumožňuje podrobnější statistické zhodnocení rizikových faktorů pro výskyt cílových ukazatelů (zejména trombózy BVS). Využitím více zdrojů dat včetně registrů ÚZIS se nám nicméně podařilo dopátrat se dat o klinických cílových ukazatelích u všech pacientů. Data o výskytu trombózy BVS odpovídají v literatuře publikovaným hodnotám a společně vedly k pozastavení používání tohoto typu BVS na našem pracovišti.

Po stažení Absorb BVS z trhu jsme dále pokračovali s využíváním konkurenčního konceptu BVS Magmaris™ na bázi slitin hořčíku a sirolimem jako antiproliferační látkou. Zkušenosti práce s tímto typem nejsou předmětem předkládané disertační práce, nesou však podobné rysy jako popisované poznatky práce se systémem Absorb BVS. Nadějně prvotní výsledky a postupně převládající ostražitost až odklon od používání při poznání limitů technologie. Po vydání shrnujícího dokumentu Evropské asociace perkutánních koronárních intervencí (EAPCI) o používání BVS (82) je možné klinické použití BVS pouze v rámci dobře kontrolovaných klinických studií. Konkrétní data pomůže rozšířit i randomizovaná klinická studie Prague 22 s tímto typem BVS, které se naše pracoviště

společně s Kardiocentrem Fakultní nemocnice Královské Vinohrady účastnilo a jejíž výsledky v době dokončení této disertační práce jsou krátce před zveřejněním. Převažujícím mechanismem vzniku nežádoucích klinických událostí v této studii bylo předčasné zhroucení struktury BVS.

5.3. Shrnutí

- V souhrnu se nám díky provedení Randomizované i Observační studie podařilo získat vlastní data a zkušenosti s použitím technologie BVS v běžné klinické praxi.
- Zjistili jsme, že výskyt nežádoucích klinických událostí, zejména trombózy BVS, je při používání systému Absorb BVS vysoký. Naše data jsou v souladu s literárními údaji.
- Neprokázáli jsme vliv zánětlivé reakce ani implantační techniky na výskyt trombózy BVS.
- Díky neakceptovatelným rizikům závažných klinických událostí spojených s implantací Absorb BVS jsme jeho používání ukončili v souladu s doporučením výrobce, odborných společností a regulačních orgánů.

6. Závěry

Disertační práce se zabývá aspekty práce se vstřebatelnými stenty a jejich použitím v reálné praxi. Zabývali jsme se zánětlivou odpovědí a klinickými výsledky po implantaci BVS. Práce tak přispívá do mozaiky zkušeností s touto technologií.

V první fázi projektu jsme provedli **Pilotní studii**, ve které jsme ověřili v literatuře popisovanou a studovanou systémovou zánětlivou odpověď na trauma koronární tepny způsobenou provedením perkutánní koronární intervence, tedy balónkovou dilatací a implantací stentu. Ověřili jsme, že zvolené laboratorně stanovené markery systémového zánětu signifikantně stoupají v čase 24/48 hodin od provedení PCI oproti bazální hodnotě.

Na tuto pilotní studii přímo navazovala **Randomizovaná studie**, která již pracovala s randomizovaným souborem pacientů, kterým byly implantovány dva různé typy koronárních stentů – standardní metalický lékový stent a studovaný vstřebatelný stent typu Absorb BVS. Naše data ukázala, že ačkoli je zánětlivá odpověď hodnocená koncentracemi vybraných zánětlivých markerů po implantaci signifikantní, neliší se mezi oběma sledovanými typy stentů. Zároveň jsme nepotvrdili hypotézu, že by agresivnější predilatace v případě implantace BVS vedla k větší zánětlivé odpovědi.

Počet pacientů v Intervenční studii nebyl dostatečný k hodnocení výskytu klinických událostí. Z tohoto důvodu jsme provedli a publikovali **Observační studii** (38), která retrospektivně hodnotila konsektivní pacienty s implantovaným Absorb BVS a ve které jsme zjistili vysoký výskyt trombózy BVS. Výskyt této klinicky závažné nežádoucí události byl v souladu s daty s prvních registrů a byl následně potvrzen i v randomizovaných studiích a metaanalýzách.

Paralelně probíhající **Biochemická studie** pracovala s hypotézou, že spektrum signálních molekul a cytokinů produkovaných buňkami v místě poranění cévy a aktivace signálních cest může být do určité míry ovlivněna i složením dostupných mastných kyselin v buněčných membránách. Výsledky byly publikovány (35, 37) a přinášejí základ pro další primární výzkum v této oblasti. Tato studie není bezprostřední součástí předkládané disertační práce.

Původnost práce je dána využitím nové technologie, která po úvodních nadějných výsledcích ve světové literatuře slibovala možný posun v chápání a používání koronárních stentů od trvalého implantátu k dočasné opoře, která umožní zhojení cévy se zachováním jejích fyziologických funkcí. Prezentovaný soubor v součtu Intervenční i Observační studie je největším tuzemským zdrojem klinických informací o vstřebatelných stentech.

Vstřebatelné stenty tedy sice v posledních letech pootevřely možnost ošetření nemocné koronární tepny s perspektivou zachování její anatomické i fyziologické integrity. Prvotní nadšení z nové a potenciálně převratné technologie skýtající dlouhodobé výhody pro pacienty s ICHS v průběhu tvorby této práce vystřídala skepse z nečekaně vysokého výskytu trombózy BVS a nenaplněných očekávání potenciálních výhod. Je jisté, že vstřebatelné stenty ve stávající podobě nejen že nezpůsobí revoluci na poli perkutánních koronárních intervencí, ale z hlediska bezpečnosti není ani racionální je nadále našim pacientům v běžné klinické praxi implantovat. Idea dočasné koronární opory stále nabízí některé podstatné výhody, a je tak otázkou, zda systémy BVS založené na jiných materiálech a technologiích nebo inovace a zlepšení vlastností konceptu Absorb BVS převáží ručičky vah do pásma přesvědčivého přínosu pro pacienta.

Použitá literatura

1. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J*. 2014;35(12):765-76.
2. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*. 1991;83(1):148-61.
3. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85(3):916-27.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316(12):701-6.
5. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van den Brand MJ, van der Giessen WJ, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*. 2001;22(22):2125-30.
6. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192-5.
7. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
8. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(2):70-4.
9. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009;53(3):317-33.
10. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation*. 2003;107(13):1757-63.
11. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):5-18.
12. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247(3):349-58.
13. Mazin I, Paul G, Asher E. Neoatherosclerosis - From basic concept to clinical implication. *Thromb Res*. 2019;178:12-6.
14. Gaspardone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am J Cardiol*. 2005;96(12A):65L-70L.
15. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99(1):44-52.
16. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):353-63.
17. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998;98(3):224-33.
18. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(11):1769-76.

19. Kefer JM, Galanti LM, Desmet S, Deneys V, Hanet CE. Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis.* 2005;16(8):505-9.
20. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Schuhlen H, et al. Comparison of C-reactive protein levels before and after coronary stenting and restenosis among patients treated with sirolimus-eluting versus bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1238-40.
21. Kang WC, Ahn TH, Moon CI, Han SH, Shin EK, Kim JS, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Heart.* 2009;95(12):970-5.
22. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibazaki M, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):239-45.
23. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Amano T, Hayashi M, et al. Prognostic values of C-reactive protein levels on clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting stents in patients on hemodialysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(6):513-8.
24. de la Torre-Hernandez JM, Sainz-Laso F, Burgos V, Perez T, Figueroa A, Zueco J, et al. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):748-51.
25. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, Henderson MR, Ellis SG, Brener SJ. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):616-8.
26. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Bacchi-Reggiani L, et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2005;112(15):2332-8.
27. Park DW, Lee CW, Yun SC, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart.* 2007;93(9):1087-92.
28. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, Citone C, Proietti I, Gioffre G, et al. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1311-6.
29. Park DW, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, et al. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2009;120(20):1987-95.
30. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25(19):1679-87.
31. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
32. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention.* 2015;10(10):1144-53.
33. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ IJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2319-28.
34. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA, Jr., Torguson R, et al. Scaffold Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB

- Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):12-24.
35. Čermák T, Mužáková V, Matějka J, Skalický J, Laštovička P, Líbalova M, et al. Fatty acid profile in erythrocyte membranes and plasma phospholipids affects significantly the extent of inflammatory response to coronary stent implantation. *Physiol Res.* 2016;65(6):941-51.
 36. Handl J, Meloun M, Mužáková V. Inflammatory markers in dependence on the plasma concentration of 37 fatty acids after the coronary stent implantation. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;149:96-105.
 37. Mužáková V, Meloun M, Jindrová A, Čegan A. The effect of fatty acids in red blood cell membranes on the dynamics of inflammatory markers following the coronary stent implantation. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;166:310-25.
 38. Novotný V, Plíva M, Lazarák T, Varvařovský I, Matějka J, Rozsívál V, et al. Klinické výsledky pacientů léčených Absorb BVS - zkušenosti jednoho centra. *Interv Akut Kardiol.* 2017;16(3):98-102.
 39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
 40. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
 41. Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns RJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2016;12(3):345-51.
 42. Niccoli G, Conte M, Cosentino N, Todaro D, Brugaletta S, Montone RA, et al. Baseline C-reactive protein serum levels and in-stent restenosis pattern after m-TOR inhibitors drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol.* 2011;23(1):16-20.
 43. Kim JY, Ko YG, Shim CY, Park S, Hwang KC, Choi D, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels. *Am J Cardiol.* 2005;96(10):1384-8.
 44. Li JJ, Yan HB, Xiang XP, Qin XW, Zhang CY. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009;23(2):137-43.
 45. Montone RA, Ferrante G, Baca M, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Future Cardiol.* 2010;6(2):167-79.
 46. Niccoli G, Schiavino D, Belloni F, Ferrante G, La Torre G, Conte M, et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1340-7.
 47. Chen SL, Liu Y, Lin L, Ye F, Zhang JJ, Tian NL, et al. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina. *J Interv Cardiol.* 2014;27(2):142-54.
 48. Shiba M, Itaya H, Iijima R, Nakamura M. Influence of Late Vascular Inflammation on Long-Term Outcomes Among Patients Undergoing Implantation of Drug Eluting Stents: Role of C-Reactive Protein. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9).
 49. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J.* 2020;41(31):2952-61.
 50. Kozel M, Kočka V, Lisa L, Buděšínský T, Toušek P. Immune-inflammatory response after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with acute myocardial infarction with ST elevation in a long-term perspective. *Heart Vessels.* 2019;34(4):557-63.

51. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435-534.
52. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2608-20.
53. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125(9):1110-21.
54. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1267-74.
55. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91.
56. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1905-15.
57. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2852-62.
58. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387(10018):537-44.
59. Ali ZA, Gao R, Kimura T, Onuma Y, Kereiakes DJ, Ellis SG, et al. Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation*. 2018;137(5):464-79.
60. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390(10096):760-72.
61. Cassese S, Byrne RA, Jüni P, Wykrzykowska JJ, Puricel S, Ndrepepa G, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2018;13(13):1565-73.
62. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Katagiri Y, Sotomi Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2017;38(33):2559-66.
63. Collet C, Asano T, Sotomi Y, Cavalcante R, Miyazaki Y, Zeng Y, et al. Early, late and very late incidence of bioresorbable scaffold thrombosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(1):32-51.
64. De Rosa R, Silverio A, Varricchio A, De Luca G, Di Maio M, Radano I, et al. Meta-Analysis Comparing Outcomes After Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2018;122(1):61-8.

65. Felix CM, van den Berg VJ, Hoeks SE, Fam JM, Lenzen M, Boersma E, et al. Mid-term outcomes of the Absorb BVS versus second-generation DES: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197119.
66. Goel S, Pasam RT, Chava S, Sharma A, Malik BA, Ayzenberg S, et al. Three to four years outcomes of the absorb bioresorbable vascular scaffold versus second-generation drug-eluting stent: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(2):216-23.
67. Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS, et al. Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(12):1203-12.
68. Kang SH, Gogas BD, Jeon KH, Park JS, Lee W, Yoon CH, et al. Long-term safety of bioresorbable scaffolds: insights from a network meta-analysis including 91 trials. *EuroIntervention*. 2018;13(16):1904-13.
69. Ke J, Zhang H, Huang J, Lv P, Chen Y, Xu K, et al. Three-year outcomes of bioresorbable vascular scaffolds versus second-generation drug-eluting stents: Meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21554.
70. Ke J, Zhang H, Huang J, Lv P, Yan J. Mid-term outcomes of bioresorbable vascular scaffolds vs second-generation drug-eluting stents in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(10):e19458.
71. Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Schneibel E, Mentias A, Abuzaid A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(5).
72. Montone RA, Niccoli G, De Marco F, Minelli S, D'Ascenzo F, Testa L, et al. Temporal Trends in Adverse Events After Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stent Implantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2017;135(22):2145-54.
73. Nairooz R, Saad M, Sardar P, Aronow WS. Two-year outcomes of bioresorbable vascular scaffold versus drug-eluting stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart*. 2017;103(14):1096-103.
74. Polimeni A, Anadol R, Münzel T, Geyer M, De Rosa S, Indolfi C, et al. Bioresorbable vascular scaffolds for percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):59.
75. Polimeni A, Anadol R, Münzel T, Indolfi C, De Rosa S, Gori T. Long-term outcome of bioresorbable vascular scaffolds for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of RCTs. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):147.
76. Siontis GCM, Nikolakopoulou A, Efthimiou O, Räber L, Windecker S, Juni P. Evaluation of Cumulative Meta-analysis of Rare Events as a Tool for Clinical Trials Safety Monitoring. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2015031.
77. Stone GW, Kimura T, Gao R, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1261-9.
78. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, et al. Very Late Scaffold Thrombosis of Bioresorbable Vascular Scaffold: Systematic Review and a Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(1):27-37.
79. Zhang H, Zhao J, Xu Y, Zhang W, Sui Y, Liu Q, et al. Three-year outcome of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a comprehensive updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(5):421-7.

80. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, et al. Comparative Efficacy and Safety of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):752-63.
81. Zhang XL, Zhu QQ, Kang LN, Li XL, Xu B. Mid- and Long-Term Outcome Comparisons of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):642-54.
82. Byrne RA, Stefanini GG, Capodanno D, Onuma Y, Baumbach A, Escaned J, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention.* 2018;13(13):1574-86.

Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

- Čermák T, Mužáková V, Matějka J, Skalický J, Laštovička P, Líbalova M, Kand'ár R, **Novotný V**, Čegan A. Fatty acid profile in erythrocyte membranes and plasma phospholipids affects significantly the extent of inflammatory response to coronary stent implantation. *Physiol Res*. 2016;65(6):941-51.
- Matějka J, Varvařovský I, Rozsival V, Herman A, Bláha K, Večeřa J, Lazarák T, **Novotný V**, Mužáková V, Vojtíšek, P. Heart failure is the strongest predictor of acute kidney injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2016;74(1):18-24.
- Matějka J., Varvařovský I, Tužil J, Doležal T, Bobák M, Pospíchal J, Geier P, Vondrák J, Bláha K, Málek J, Staňková A, Bujdák J, Rozsival V, **Novotný V**, Lazarák T, Plíva M, Večeřa J, Vojtíšek P: Accession site does not influence the risk of stroke after diagnostic coronary angiography or intervention: results from a large prospective registry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2021;11:122–130.

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- **Novotný V**, Varvařovský I, Lazarák T, Matějka J, Rozsival V, Vindiš D, et al. Zkušenosti s rekanalizacemi obtížnějších chronických totálních uzávěrů (CTO). *Interv Akut Kardiol*. 2019;18(1):12-7.
- **Novotný V**, Plíva M, Lazarák T, Varvařovský I, Matějka J, Rozsival V, et al. Klinické výsledky pacientů léčených Absorb BVS – zkušenosti jednoho centra. *Interv Akut Kardiol*. 2017;16(3):98-102.
- **Novotný V**, Varvařovský I, Rozsival V, Matějka J, Lazarák T, Vojtíšek P. Příjem pacientů se STEMI přímo na katetizační sál versus přes koronární jednotku – srovnání 30denní a roční mortality. *Interv Akut Kardiol*. 2015;14(2):66-9.
- **Novotný V**, Riegerová M, Matějka J, Vojtíšek P, Varvařovský I, Rozsival V, et al. Prospektivní sledování periprocedurálních komplikací u pacientů podstupujících elektivní koronarografii a/nebo PCI. *Cor et Vasa*. 2011;53(3):118-23.

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Přehledné články

- **Novotný V**. "Stav umění" PCI chronických totálních uzávěrů koronárních tepen. *Interv Akut Kardiol*. 2020;19(1):31-8.
- **Novotný V**, Varvařovský I, Matějka J, Rozsival V, Lazarák T. Biodegradabilní stenty – kouzlo pomíjivého? *Interv Akut Kardiol*. 2016;15(3):127-34.

Kazuistiky

- Rozsival V, Lazarák T, **Novotný V**, Plíva M, Vindiš D, Varvařovský I. Tupé poranění hrudníku jako příčina akutního srdečního infarktu. *Interv Akut Kardiol*. 2020;19(3):179-81.
- Bujdák J, Varvařovský I, **Novotný V**, Matějka J. Velmi pozdní trombóza v biodegradabilním stentu – kazuistika. *Interv Akut Kardiol*. 2017;16(3):113-5.
- Rychlovský L, **Novotný V**, Varvařovský I. Aspirace trombu a distální protekce během přímé PCI degenerovaného žilního štěpu. *Interv Akut Kardiol*. 2014;13(4):208-10.

Přednášky na odborných setkáních

- Meet the CTO Technique Experts Czech Republic – online webinář, 10/2021
- Klinické scénáře akutních koronárních syndromů – guidelines vs. reálná praxe kardiocentra. Krajský kardiologický seminář, Pardubice, 10/2021
- Trnitá cesta za snadnou PCI – kazuistika. Seminář „Triky a doznání“, Špindlerův Mlýn, 9/2021
- „Men in White“ na téma PCI chronických totálních uzávěrů, online webinář, 6/2021
- Zkušenosti s intravaskulární litotrypsí rázovou vlnou systémem Shockwave, XXIX. výroční sjezd ČKS, virtuálně, 5/2021
- Dedikovaný program CTO PCI – zkušenosti a výsledky. XXIX. výroční sjezd ČKS, virtuálně, 5/2021
- Letem světem septem. Seminář „Triky a doznání“, Špindlerův Mlýn, 1/2020
- Right coronary artery Chronic total occlusion PCI – When antegrade and retrograde complement each other. Multi-level CTO Course, Nice, Francie, 6/2019
- Recorded case 2: Retrográdní rekanalizace chronického uzávěru koronární tepny. Vyzvané sdělení. XXVII. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2019
- Learning curve CTO PCI – srovnání první a druhé 50 výkonů. XXVII. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2019
- Perforace koronární tepny léčená embolizací tuku – kazuistika. XXIX. workshop České asociace intervenční kardiologie, Plzeň, 4/2019
- Implantace „drátů“ do koronárních tepen – 2 kazuistiky, Seminář „Triky a doznání“, Špindlerův Mlýn, 1/2019
- Czech Republic presents: Introducing a Complex Chronic Total Occlusion & How did I treat this case. TCT, San Diego, USA, 9/2018
- Longest stented segment in my life – Iatrogenic dissection of the LIMA graft. EuroPCR, Paris, Francie, 5/2018
- Dedikovaný CTO program – learning curve a jednoroční výsledky. XXVI. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2018
- EKG kvíz. Vyzvané sdělení. XXVI. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2018
- Výsledky a zkušenosti s rekanalizacemi obtížnějších CTO (J-CTO skóre ≥ 2). XXVIII. workshop České asociace intervenční kardiologie, Hradec Králové, 4/2018
- Retrográdní rekanalizace CTO ACD – reverse CART, Seminář „Triky a doznání“, Špindlerův Mlýn, 1/2018
- CTO – chronické totální uzávěry. Mezikrajský multioborový seminář, Hradec Králové, 11/2017
- Zkratky v kardiologii – CTO. Krajský kardiologický seminář, Pardubice, 10/2017
- Výskyt trombózy BVS Absorb u neselektované populace – zkušenosti jednoho centra. XXV. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2017
- Příjem pacientů se STEMI přímo na katetrizační sál vs. přes koronární jednotku – srovnání 30-denní a roční mortality. 12. konference PS Akutní kardiologie, Karlovy Vary, 12/2014
- Příjem pacientů se STEMI přímo na katetrizační sál vs. přes koronární jednotku – srovnání 30denní mortality. Večer ČLS J.E. Purkyně, Pardubice, PKN, a.s., 1/2014
- Příjem pacientů se STEMI přímo na katetrizační sál vs. přes koronární jednotku – srovnání 30denní mortality, XXI. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2013
- Léčba srdečního selhání betablokátory a diuretiky. Krajský kardiologický seminář, Pardubice, 10/2012

- Kardiogenní šok u akutního infarktu myokardu. Večer ČLS J.E. Purkyně, Pardubice, 3/2011
- Komplikace elektivních koronarografií. 14. Krajský kardiologický seminář, Pardubice, 10/2010
- Komplikace elektivních koronarografií. Večer ČLS J.E. Purkyně, Pardubice, 9/2009
- Výskyt a zastoupení periprocedurálních komplikací u pacientů podstupujících elektivní koronarografii a/nebo PCI. XVII. výroční sjezd ČKS, Brno, 5/2009

Plakátová sdělení na odborných setkáních

- Zánětlivá odpověď po implantaci BVS Absorb vs. DES 2. generace u stabilních forem ICHS. XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 5/2016
- Kardiogenní šok u akutního STEMI. XX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 5/2012
- Periprocedural Complications of Elective Coronary Angiography and/or PCI. 18th International Meeting of the Alpe Adria Association of Cardiology, Vídeň 9/2010
- Výskyt a zastoupení periprocedurálních komplikací u pacientů podstupujících elektivní koronarografii a/nebo PCI. Sjezd České internistické společnosti, Praha, 9/2009