

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program

Vnitřní nemoci

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

**Inflammatory response after the implantation
of bioresorbable vascular scaffolds
vs. 2nd generation drug-eluting stents**

MUDr. Vojtěch Novotný

Školitel: doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2021

Vojtěch Novotný

Poděkování

V úvodu bych rád upřímně poděkoval svému školiteli panu doc. MUDr. Josefu Štáskovi, Ph.D. za jeho odbornou podporu a lidské povzbuzení při tvorbě této disertační práce.

Děkuji prof. MUDr. Radku Pudilovi, Ph.D. za cenné konzultace a předané zkušenosti při dokončování disertační práce.

Velký dík si zaslouží MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D. (Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Katedra biologických a biochemických věd), která inspirovala vznik pilotní studie, podílela se na biochemickém hodnocení a byla hlavní autorkou nebo spoluautorkou publikací vycházejících z našeho souboru.

Děkuji PharmDr. Jiřímu Skalickému, Ph.D. a jeho týmu z Oddělení klinické biochemie a diagnostiky Pardubické nemocnice za laboratorní zpracování studijních vzorků.

Děkuji RNDr. Michalu Svobodovi a Mgr. Petře Ovesné, Ph.D. (Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno) za pomoc se statistickým zpracováním výsledků práce.

Děkuji staniční sestře Kardiologického oddělení Jiřině Klevarové za neocenitelnou pomoc s logistickým zajištěním studie zahrnující krevní odběry, spolupráci s laboratoří a evidencí pacientů.

Speciální a srdečný dík patří mým učitelům: MUDr. Petru Vojtíškovi, CSc. vděčím za to, že mi zásadně pomohl se z absolventa lékařské fakulty stát lékařem. Děkuji mu i za umožnění provést tuto práci na jím vedeném oddělení. MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D. mě pozval a zasvětil do světa intervenční kardiologie. Vážím si jeho rad a předaných zkušeností i důvěry a prostoru pro profesní rozvoj. MUDr. Janu Matějkovi, Ph.D. děkuji za to, co mě naučil v klinické medicíně, v intervenční kardiologii i ve vědecké práci. Všem třem děkuji za impuls ke vzniku této práce, za průběžnou (nejen) odbornou podporu, ale i za přátelský vztah přesahující vstupní bránu nemocnice.

Děkuji všem kolegům a kolegyním z katlabu i kardiologického oddělení Pardubického kardiocentra za inspirativní pracovní prostředí a přátelské vztahy.

A konečně děkuji své manželce MUDr. Heleně Novotné a našim dětem Davidovi, Kristýnce a Amálce za lásku a trpělivost. Slovy písně od The Beach Boys z roku 1966: „God only knows what I'd be without You.“

Obsah

Prohlášení autora	5
Poděkování.....	7
Obsah.....	9
Seznam použitých zkratk	10
Souhrn.....	12
Summary	13
1. Úvod do problematiky.....	15
1.1. Vstřebatelné koronární stenty	15
1.2. Ischemická choroba srdeční a zánět.....	30
2. Cíle disertační práce.....	39
2.1. Pilotní studie	39
2.2. Randomizovaná studie	39
2.3. Observační studie	40
3. Metody a soubor nemocných.....	41
3.1. Pilotní studie	41
3.2. Randomizovaná studie	41
3.3. Observační studie	56
3.4. Biochemická studie	57
4. Statistická analýza.....	58
4.1. Pilotní a Randomizovaná studie	58
4.2. Observační studie	58
5. Výsledky.....	59
5.1. Pilotní studie	60
5.2. Randomizovaná studie	63
5.3. Observační studie	77
6. Diskuse	84
6.1. Randomizovaná studie	84
6.2. Observační studie	89
6.3. Shrnutí.....	98
7. Závěry.....	99
Seznam citací použité literatury	101

Seznam použitých zkratk

Zkratka	Význam
ACD	arteria coronaria dextra
ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitor
AKS	akutní koronární syndrom
ASA	acetylsalicylic acid
BB	beta-blocker
BMI	body-mass index
BMS	bare metal stent
BVS	bioresorbable vascular scaffold
CABG	coronary artery bypass graft
CAM	cell adhesion molecules
CD	cluster of differentiation
CI	confidence interval
CMP	cévní mozková příhoda
CRF	case report form
CTO	chronic total occlusion
DAPT	dual anti-platelet therapy
DES	drug eluting stent
DOCE	device-oriented composite endpoint
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EES	everolimus eluting stent
EP	endpoint
FFR	fractional flow reserve
GFR	glomerula filtration rate
gp	glycoprotein
HDL	high density lipoprotein
HR	hazard ratio
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein
I-CAM1	intercellular adhesion molecule 1
iFR	instantaneous wave-free ratio
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-6, IL-1	interleukin 6, interleukin 1
IM	infarkt myokardu
IQR	interquartile range
ISR	in-stent restenosis
IVUS	intravascular ultrasound
LDL	low density lipoprotein
LLL	late lumen loss
Lp-PLA(2)	lipoprotein-associated phospholipase A(2)
MACE	major adverse cardiovascular events

Zkratka	Význam
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MDA	malonyldialdehyde
MI	myocardial infarction
MLD	mean lumen diameter
MMP	matrix metalloproteinase
MPO	myeloperoxidase
MRI	magnetic resonance imaging
NAP	nestabilní angina pectoris
NSTE-AKS	akutní koronární syndrom bez elevací ST úseku
OCT	optical coherence tomography
OR	odds ratio
P2Y12	inhibitory ADP receptorů typu P2Y12
PCI	percutaneous coronary intervention
PES	paclitaxel-eluting stent
PLLA	poly-L-lactic acid
POBA	plain old balloon angioplasty
POCE	patient-oriented composite endpoint
PTX3	pentraxin 3
QCA	quantitative coronary angiography
RC	ramus circumflexus
RD	ramus diagonalis
RIA	ramus interventricularis anterior
RIM	ramus intermedius
RVD	reference vessel diameter
SAA	serum amyloid A
SAP	stabilní angina pectoris
sCD	soluble cluster of differentiation
sGP130	sialoglycoprotein 130
STEMI	infarkt myokardu s elevací ST úseku
TAG	triacylglyceridy
TAP	T and protrusion
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TLF	target lesion failure
TLR	target lesion revascularization
TNF- α	tumor necrosis factor α
V-CAM1	vascular adhesion molecule 1

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 vascular scaffolds (BVS) originated in the 90s of the 20th century; however, the first commercially available BVS was the Absorb BVS in 2011. This thesis 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 DES.

The introduction systematically discusses the topic of BVS including history, composition of BVS, implantation techniques and 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 thesis includes three separate studies.

A **Pilot study** was performed to evaluate the systemic inflammatory response to coronary artery trauma caused by PCI which was previously described in the literature. We verified that the selected markers of systemic inflammation (hs-CRP, IL-6 and serum amyloid A) increase significantly 24/48 hours after PCI compared to basal values.

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 the inflammatory response assessed by the concentrations of selected inflammatory markers after implantation is significant; however, 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 DES technology and the question is whether BVS systems based on other materials and technologies or innovations and improvements of the Absorb BVS concept will bring convincing benefits to the patients in the coming years.

1. Úvod do problematiky

1.1. Vstřebatelné koronární stenty

Motto: „Vstřebatelné stenty – kouzlo pomíjivého?“

Pokud bychom se na historii intervenční kardiologie podívali podobně jako hledíme na dějiny moderní hudby, mohla by být léta 70. označena jako vstup na scénu koronárních intervencí, 80. léta přinesla do repertoáru intervenčních kardiologů první kovové stenty, 90. léta naplno rozezněla potenciál koronárních intervencí včetně primárních PCI a nástupu lékových stentů (drug eluting stent, DES). První dekáda nového tisíciletí se nesla na vlnách rivality holých kovových stentů (bare metal stent, BMS) a lékových stentů a dalšího prudkého rozvoje logistiky léčby akutních koronárních syndromů, ke kterému významně přispěla i česká intervenční kardiologie (1, 2). A zatímco léta „desátá“ obrátila část pozornosti ke strukturálním intervencím (TAVI, perkutánní intervence na mitrální chlopni, uzávěry defektů a ouška levé síně), v koronárních intervencích pokračovalo posouvání hranic možného v oblasti komplexních intervencí – chronické totální uzávěry (CTO), výkony za asistence perkutánně zaváděných podpor oběhu (ECMO, Impella), modifikace kalcia (intravaskulární litotrypse). Svůj důležitý part sehrál i rozvoj funkčních vyšetření (FFR, iFR) a zobrazovacích metod (OCT, IVUS, ale i CT koronarografie). A v neposlední řadě se velkým tématem stal právě nástup technologie vstřebatelných stentů (bioresorbable vascular scaffolds, BVS) do klinické praxe.

Česká terminologie pro tyto intervenční pomůcky je různorodá a zatím ne zcela ustálená, používají se termíny (bio)absorbovatelný, biodegradabilní či vstřebatelný stent, někdy je termín „scaffold“ překládán jako „cévní opora“, hojně využívána je i anglická zkratka „BVS“, případně „BRS“. V následujícím textu budu používat právě zkratku BVS, případně pojem „vstřebatelný stent“. 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 (3).

První etapu intervenční kardiologie nastartoval v roce 1977 provedením koronární angioplastiky Andreas Grüntzig. Nejobávanějšími komplikacemi prosté balónkové

angioplastiky (plain old balloon angioplasty, POBA), byl akutní uzávěr intervenované tepny způsobený akutním „recoilem“ v kombinaci s disekcí intimy a medie. V případě příznivého zhojení způsobeného barotraumatem a za podmínek sekundárně preventivních opatření mohly nicméně nastat v cévě pozitivní změny popisované jako regrese plátu, pozdní rozšíření lumen a remodelace cévy (4).

Druhou revolucí bylo zavedení kovových stentů (bare metal stent, BMS) do klinické praxe v roce 1986 (5-7) nejprve coby nástroje pro řešení akutního uzávěru tepny („bailout stent“) a posléze jako standardní součásti koronární intervence, který zabraňoval recoilu a konstriktivní remodelaci. Objevila se však restenóza ve stentu způsobená již nikoliv recoilem tepny, ale proliferací vaziva. Druhou a potenciálně fatální komplikací implantace stentu se stala subakutní a pozdní trombóza stentu (8). Přes uvedené nedostatky bylo zavedení kovových stentů klinicky přínosné a učinilo z koronární angioplastiky výkon s predikovatelným výsledkem.

Rok 1999 přinesl další revoluční změnu. Kovové stenty získaly potah („coating“) tvořený cytostatickou látkou, která postupným uvolňováním z nosného polymeru významným způsobem snížila tvorbu neointimy ve stentu (9-11). Nastala éra lékových stentů. I toto „zařízení“ však ukázalo svou odvrácenou tvář. Zpomalení endotelizace a pozdní malapozice se stala ohniskem pozdní až velmi pozdní trombózy ve stentu (12-14), obávané komplikace s velmi závažnou prognózou. Druhá generace lékových stentů s menší šířkou strutů a biokompatibilními, biodegradabilními či dokonce žádnými polymery představují současný state-of-the-art intervenční kardiologie (15-17), její přínos na základě robustní evidence v léčbě pacientů se všemi formami ICHS vysoce převyšuje rizika.

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 stěně po PCI mají schopnost rozložit se a kompletně vstřebat, tedy „odvést svou práci a poté zmizet“ (18).

V úvodu této 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). Jejich zařazení odpovídá pořadí, ve kterém se tak stalo a s tím

souvisejícímu množství dostupných klinických dat. Situace na poli BVS byla v posledním desetiletí velmi dynamická, dostupná literární data při přípravě randomizované studie a během náboru pacientů předkládáme v úvodu. Později zjištěná data o širším klinickém použití BVS a jejich srovnání s námi zjištěnými daty jsou obsahem diskuse.

1.1.1. Teoretické výhody konceptu BVS

Potenciálních výhod BVS právě oproti DES je celá řada (3, 19). Větší konformabilita a flexibilita BVS může redukovat změnu distribuce tkáňové biomechaniky a zachovat geometrii cévy (20). Je známo, že pevné kovové stenty mohou právě geometrii cévy a biomechanické vlastnosti měnit a je prokázáno, že dlouhodobé narušení toku s chronickým podrážděním cévní stěny vede k nežádoucím klinickým událostem (20-23).

Zbavení cévy „kovové klece“ (19) může vést k obnovení fyziologické vazomotorické aktivity a mechanotransdukce, jak je označován převod mechanických sil do chemických signálů buněk. Cévní stěna zbavená kovové výztuže opět pociťuje nápor pulzujícího krevního toku, který prostřednictvím smykového napětí („shear stress“) a cyklické deformace („cyclic strain“) reguluje buněčnou signalizaci vedoucí ke změně syntézy vazoaktivních látek (např. NO, prostacyklin) ale i metaloproteináz, které se mohou podílet na regresi plátu (24). Testy s acetylcholinem nepřímo prokazují obnovení funkčního endotelu a cévní vazomotoriky u pacientů po implantaci BVS (25, 26). Po resorpci BVS bylo popisováno i tzv. pozdní rozšíření lumina („late luminal gain“) oproti opačnému fenoménu („late luminal loss“) pozorovanému u permanentních stentů (19).

Po vymizení cizího materiálu a obnově endotelu by mělo být sníženo riziko pozdní trombózy BVS při absenci spouštěcích mechanismů trombózy jako nepokryté struty stentu či nevstřebatelný polymer. Problémem DES, který by BVS mohly odstranit, je také pozdní získaná malapozice při změnách metabolismu cévní stěny v důsledku působení cytostatických látek. Každá malapozice (tedy získaná i přetrvávající již od vlastní PCI) je možným zdrojem pozdní či velmi pozdní trombózy stentu (12).

Vymizení materiálu může být prospěšné i v situacích uvěznění bočních větví u bifurkačních PCI, přesahu stentu u ostiálních lézí či je-li nutné později na stentovaný úsek našíť bypassový štěp (27). Vstřebaný BVS by neměl bránit ani farmakologicky navozené regresi plátu (19). Výhodnou se jeví i možnost použití neinvazivních zobrazovacích metod (CT koronarografie či MRI), které jsou v přítomnosti kovových stentů pro artefakty

prakticky nehodnotitelné (28, 29). Dočasná povaha BVS může hrát i určitou pozitivní psychologickou roli pro pacienta.

1.1.2. Historie, technologie a typy vstřebatelných stentů

Koncept vstřebatelných stentů není nový. První experimentální studie se stenty z biostabilních polymerů byly provedeny již počátkem 90. let (30, 31), koncem 90. let byly publikovány nadějně výsledky se vstřebatelnými stenty na bázi kyseliny poly-L-mléčné (poly-L-lactic acid, dále PLLA) (32, 33). Vůbec prvním BVS implantovaným u člověka byl na přelomu tisíciletí stent Igaki-Tamai (Kyoto Medical Planning Co, Ltd, Japonsko) (32), do klinického použití pro koronární intervence se však nedostal (od roku 2007 byl komerčně dostupný pro intervence na tepnách dolních končetin pod názvem Remedy™).

BVS 21. století jsou složené buď z polymeru nebo bioabsorbovatelné slitiny kovu. Nejčastěji používaným polymerem je PLLA. Jedná se o semikrystalický polymer, tvořený uspořádanými řetězci polymeru (krystalická složka) a amorfním segmentem, který řetězce spojuje. S ohledem na fyzikální vlastnosti jsou semikrystalické polymery používány převážně za účelem mechanické opory (vlastní tělo stentu), zatímco amorfní polymery umožňují rovnoměrnou distribuci léčiva a jeho kontrolované uvolňování a tvoří proto potah („coating“) stentu. PLLA je degradována hydrolyticky, několika postupnými kroky se v konečné fázi rozkladu mění na pyruvát, který vstupuje do Krebsova cyklu. Jeho finálními produkty jsou CO₂ a voda a po vyloučení těchto látek ledvinami resp. plícemi je proces bioresorpce kompletní (30). Podle laboratorních modelů trvá vstřebání 2 roky, při klinickém hodnocení optickou koherentní tomografií (OCT) je vstřebání ukončeno po 3 letech (34). Po resorpci PLLA je prostor původních strutů BVS postupně vyplněn proteoglykany a kolagenem (19).

Prvním představitelem této technologie je Absorb BVS™ (Abbott Vascular, USA), který obdržel CE mark již v roce 2011. Jako druhý zástupce skupiny se do klinického použití dostal DESolve® NOVOLIMUS™ (Elixir Medical Corporation, USA), jemuž byla CE mark udělena v roce 2013.

Stenty na bázi slitin hořčíku (Mg) se vzácnými kovy pro posílení radiální síly jsou druhou cestou, snažící se nalézt optimální poměr dostatečně dlouhé fáze mechanické opory a následné degradace bez způsobení přílišné zánětlivé reakce. Představitelem konceptu je Magmaris™ (Biotronik, Německo), který CE mark získal v roce 2016.

Z ostatních typů BVS, které zůstaly ve fázi preklinického výzkumu, je třeba zmínit IDEAL™ BRS (Xenogenics Corporation, USA) využívající v polymerovém řetězci salicylovou kyselinu. Dalším konceptem v preklinickém testování byl ReZolve® BRS (REVA® Medical Inc., USA), který je tvořen polymerem na bázi tyrozinu (30, 35, 36). Celkově se vývojem BVS zabývalo nebo zabývá více než 20 společností (37).

1.1.3. Absorb BVS

Největší objem dat z klinických studií je dostupný pro Absorb BVS. Ten je tvořen kostrou z poly-L-laktidu, která je pokryta směsí amorfni matrix poly-D,L-laktidu a antiproliferativní látky everolimu (38-41). BVS je vybaven dvěma platinovými radioopakními značkami na každé straně, které umožňují orientaci při angiografii. Šířka strutů je 150µm (tedy téměř dvojnásobek oproti aktuálním DES). „Crossing profile“ je 1,2mm (současné DES kolem 1,0mm), je kompatibilní s 6F vodícími katetry, radiální síla je 1200mmHg (srovnatelná s DES) a BVS si tuto radiální podporu drží po dobu asi 6 měsíců (42). Aktualizovanou verzí je typ Absorb GT1 BVS™, u kterého se veškeré změny týkaly katetrového zaváděcího systému a vlastní BVS zůstal nezměněn (43).

Zásady implantace Absorb BVS lze shrnout do pěti zlatých P, které je možné do češtiny volně přeložit takto: Příprava léze, Přesné stanovení kalibru tepny, Pozor na limity expanze BVS, Postdilatace non-compliantním balonem, Poučení pacienta o důležitosti compliance k dvojité protidestičkové léčbě (DAPT) (44).

Zhodnocení přístupové cesty z hlediska přítomnosti kalcifikací a vinutí a následná dostatečná příprava léze jsou nutnými předpoklady dopravení BVS na místo určení a jeho optimální implantace. Predilatace by měla být provedena dobře rozepjatým semi- či non-compliantním balonem v poměru 1:1 k velikosti cévy, někteří autoři doporučují predilataci balonem o 0,5mm menším a teprve při reziduální stenóze nad 40 % přikročit k dilataci 1:1 (45). Nabízí se i využití scoring či cutting balonů, které může usnadnit optimální rozepjetí a apozici BVS (46). Při rezistenci v tepně a vícenásobném pokusu o zavedení BVS na místo určení či použití větší síly může dojít k poškození BVS či jeho sklouznutí z balonu.

Správné stanovení kalibru tepny je zásadní vzhledem k výrobcem doporučovaným omezením implantace (podle doporučení výrobce lze Absorb BVS implantovat do tepen $\geq 2,5\text{mm}$ a $\leq 3,75\text{mm}$) a limitům postdilatace Absorb BVS, který činí maximálně 0,5mm.

Využití QCA či intrakoronárních zobrazovacích metod (OCT, IVUS) je vhodné, u menších tepen (vizuálně posouzený referenční průměr cévy $\leq 2,75\text{mm}$) je výrobcem důrazně doporučováno.

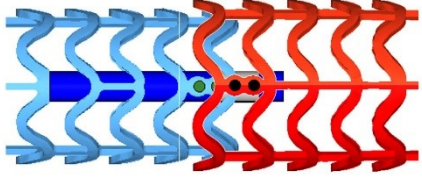
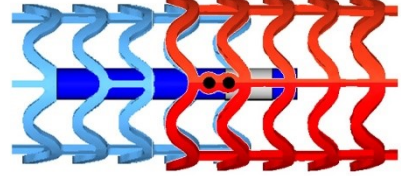
Vlastní implantace má být provedena postupně, optimálně nárůstem 2 atmosfér za 5 sekund, cílový implantační tlak by měl působit po dobu alespoň 30 sekund.

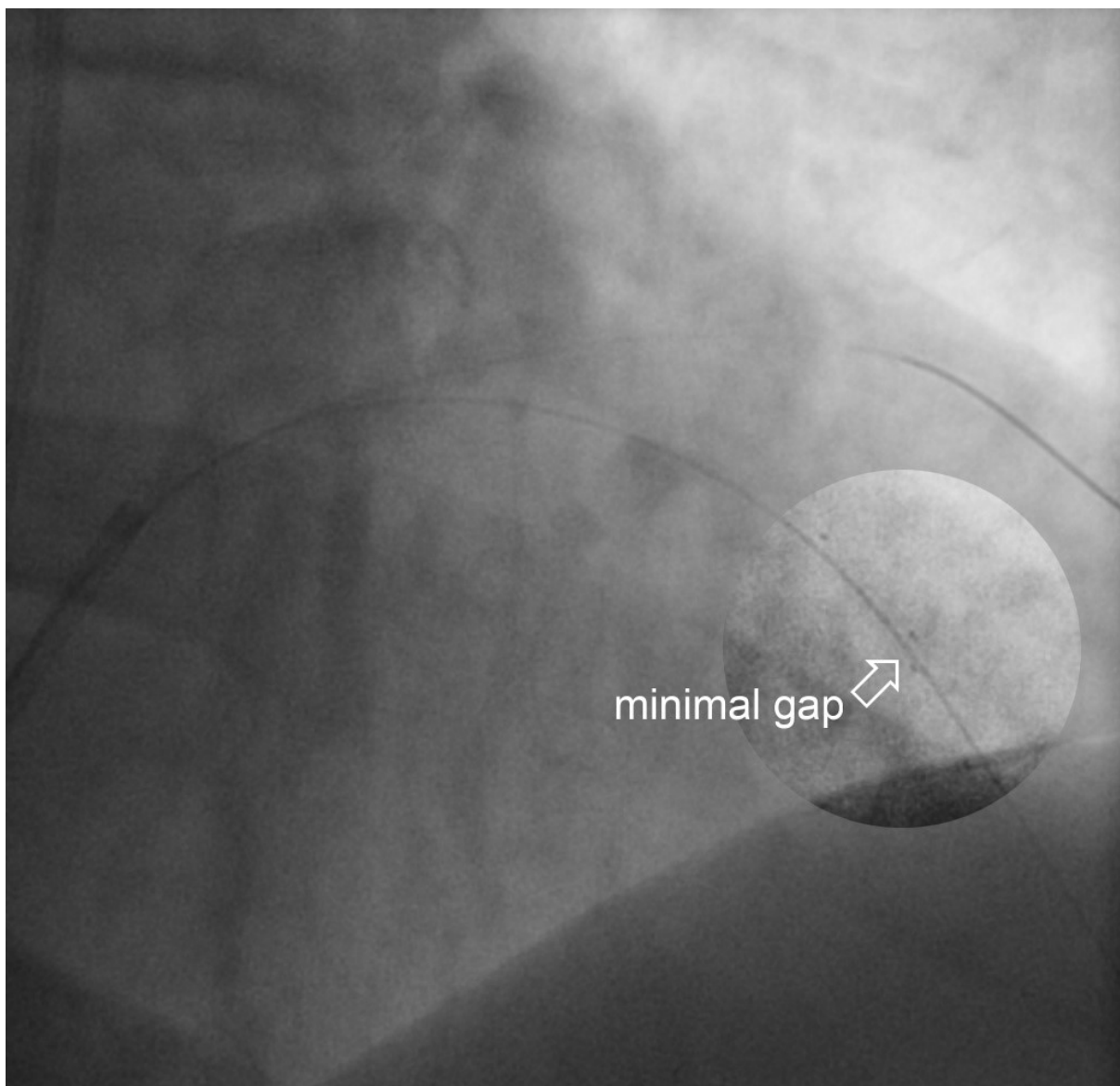
Postdilataci non-compliantním balonem je vhodné provádět rutinně vyššími tlaky (alespoň 16atm) (47) s vědomím limitů expanze BVS (viz výše) a to i při použití balonu o 0,5mm většího diametru, u kterých není možné přesáhnout nominální tlak.

Dodatečné zobrazovací vyšetření OCT či IVUS může být velmi užitečné, a to zejména při pochybách o optimální apozici stentu.

Při implantaci více BVS za sebou je popisováno několik technik (Tabulka 1). Orientačními body jsou vždy platinové markery na okrajích BVS. Ty jsou umístěny v závislosti na průměru stentu a jeho expanzi 0,7-1,1mm od proximálního konce BVS a 0,3mm od distálního konce. Při technice „marker to marker“ naléhají markery druhého BVS při implantaci přímo na markery prvního, „marker over marker“ značí zarovnání markerů obou BVS do zákrytu a jako „marker inside marker“ označujeme pozici, kdy se dotýkají markery svým vnitřním okrajem. Při těchto technikách vznikne v tepně různý stupeň překrytí strutů BVS („overlap“), což při šíři strutu 150 μm představuje zmenšení lumina tepny v oblasti překryvu až o 0,6mm. Proto je doporučováno preferovat při navazování dvou a více BVS následující dvě techniky a to zejména v tenčích tepnách. Necháme-li mezi markery obou BVS prostor velikosti právě jednoho markeru, budou se oba BVS uloženy těsně vedle sebe („scaffold to scaffold“). A konečně, pokud mezi oběma markery ponecháme mezeru velikosti právě dvou markerů, vznikne mezi BVS proluka velikosti asi 1mm, tedy tak velká, jaký je rozestup jednotlivých strutů BVS (Obrázek 1).

Tabulka 1: Techniky implantace dvou a více Absorb BVS

Schéma	Označení	Výsledný překryv BVS
	marker to marker	~1mm
	marker over marker	~2mm
	marker inside marker	~3-4mm
	scaffold to scaffold	BVS těsně doléhají
	minimal gap	BVS vzdálené o šířku mezery mezi struty



Obrázek 1: Praktické provedení techniky implantace dvou BVS bez překryvu („minimal gap“).

Implantace Absorb BVS do bifurkačních lézí (39) byla z technického hlediska testována v bench-studii (48) s použitím BVS kalibru 3,0mm. Dilatace boční větve tohoto BVS balonem o průměru 2,0mm nezpůsobovala fraktury strutů, dilatace 3,0mm balonem tlakem do 10atm rovněž ne. Takzvaná „mini-kissing“ balonová postdilatace (tj. kissing dilatace s minimální protruzí balonu z boční větve do hlavní) do 5atm BVS rovněž nepoškozuje. Při použití vyšších tlaků se objevují fraktury BVS. V jiné bench-studii (49) bylo na syntetickém arteriálním modelu testováno provádění moderních bifurkačních technik (provisional stenting, T-stenting, crush, culotte). Autoři práci uzavřeli tvrzením, že tyto techniky jsou proveditelné. Převažujícím přístupem by měl být „provisional

stenting“ se sekvenční dilatací vedlejší a poté hlavní větve, finální nízkotlaká kissing-dilatace by měla být provedena pouze v nutných případech. Při vynuceném přechodu ke dvoustentové technice byla za optimální variantu považován T-stenting či T And Protrusion (TAP) za využití metalického DES. Použití crush či culotte technik se dvěma BVS by mělo být vyhrazeno pouze pro případy tepen s velkým kalibrem a finální výsledek by měl být vždy kontrolován intravaskulárními zobrazovacími metodami, optimálně OCT. Registry studující BVS v bifurkačních lézích (39, 50) na desítkách pacientů svědčily o proveditelnosti a střednědobé bezpečnosti tohoto přístupu.

Duální protidestičková léčba (DAPT) byla v době provádění studie u pacientů s BVS doporučována na minimálně 12 měsíců jak u pacientů s BVS implantovanými pro stabilní formy ICHS, tak i při akutních koronárních syndromech (43).

Absorb BVS má bezpochyby nejrobustnější evidenci a v literatuře bylo publikováno velké množství originálních článků, kazuistik, přehledných článků a úvodníků (51, 52), celosvětově jím v období náboru do naší studie byly léčeny řádově stovky tisíc pacientů (42).

Přehled zkratk klinických cílových ukazatelů (53) používaných ve studiích s BVS uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2: Zkratky používané ve studiích podle definicí Academic Research Consortium (53). 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

1.1.3.1. Registry a studie s jednou větví

V době přípravy randomizované studie bylo v literatuře možné dohledat velké množství registrů a studií s jedinou větví zabývající se BVS. Pro jejich kompletní výčet odkazuji na práci Giacchiho et al. (43), zde zmiňuji pouze nejpodstatnější.

Nejdelší follow-up nabízela multicentrická prospektivní studie s jedinou větví ABSORB B (či Cohort B) (54). Kromě analýzy zobrazovacích metod (IVUS, OCT) byly hodnoceny i klinické výsledky po 5 letech a výskyt MACE (srdeční smrt, IM a revaskularizace cílové léze vedená ischemií) u pacientů se spíše jednoduchými lézemi činil 11 %. Nebyla zaznamenána žádná trombóza stentu.

Registr GHOST-EU (55) zkoumal střednědobé výsledky BVS v neselektované populaci („all-comers“). Výskyt TLF po 6 měsících byl 4,4 % a jisté/pravděpodobné trombózy BVS 2,1 %. Tento poměrně vysoký výskyt trombózy BVS přispěl negativně do diskuse o bezpečnosti BVS v porovnání s aktuálními DES. Data z jednorozhodného sledování byla prezentována na kongresu EuroPCR v květnu 2015. Autoři reportovali výskyt TLF 5,2 % a jisté/pravděpodobné trombózy stentu 2,0 %, přičemž trombotické příhody byly ve většině nahromaděny do prvního měsíce a po 6. měsíci byl jejich výskyt velmi nízký (0,1 %).

Některé práce hodnotily použití BVS u akutních koronárních syndromů. Domácí studie PRAGUE 19 hodnotila 6-měsíční výsledky BVS u pacientů se STEMI a srovnávala je s kontrolní skupinou léčenou metalickými stenty (56). Klinický cílový ukazatel (kombinace úmrtí, IM a revaskularizace cílové tepny) se v obou skupinách nelišil (5 % vs 7 %; $p = 0,674$). Podobné výsledky lze nalézt i v dalších studiích či registrech hodnotících BVS u akutních koronárních syndromů (57-59), ve kterých se výskyt MACE pohyboval v rozmezí od 4,9 % do 10,7 %. Ani tyto práce nezaznamenaly rozdíl v klinických cílových ukazatelích mezi skupinou léčenou BVS a kontrolní skupinou léčenou metalickými stenty.

V dalších registrech byly hodnoceny výsledky BVS po 1 roce v neselektované populaci (60-62). Výskyt MACE dosahoval 4,5-8 % a přispíval tedy k potvrzení dobré funkce BVS v rutinní klinické praxi.

Někteří autoři přistoupili k porovnání skupin pacientů léčených BVS a DES (případně i BMS) na základě metody párování podle propensity skóre (63-66). V žádné z těchto prací nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu klinických cílových ukazatelů včetně trombózy stentu.

1.1.3.2. Randomizované studie

Na tomto místě představujeme publikované randomizované studie s Absorb BVS v době přípravy studie a rané fáze náboru. Design studií se mírně lišil, nejčastěji se jednalo o

srovnání Absorb BVS proti DES Xience V® (Abbott Vascular, USA), a to buď v poměru 2:1 (ABSORB II, ABSORB III, ABSORB JAPAN) či 1:1 (ABSORB STEMI TROFI II a ABSORB CHINA), pouze studie EVERBIO II srovnávala BVS s DES 2 různých typů (s everolimem a biolimem) v poměru 1:1:1 (Tabulka 3).

Ve studii ABSORB II její autoři zvolili primárními cílovými ukazateli vazomotorickou odpověď (změna v „mean lumen diameter - MLD“ před a po podání nitrátu po 3 letech) a změna mezi MLD po podání nitrátu bezprostředně po PCI a po 3 letech (67). Zároveň byly sledovány klinické cílové ukazatele. V publikované 1-roční interim analýze nebyl zjištěn rozdíl mezi výskytem DOCE (BVS 5 % vs DES 3 %; $p = 0,35$) vedené hlavně výskytem IM (4 % vs 1 %; $p = 0,06$) a TLR (1 % vs 2 %; $p = 0,69$). Výskyt jisté/pravděpodobné trombózy stentu se mezi oběma skupinami nelišil (0,9 % vs 0,0 %; $p = 0,55$).

ABSORB III s jednoróčními výsledky byl v době náboru do naší studie největší publikovanou randomizovanou studií s BVS (68). Primárním klinickým cílovým ukazatelem byl výskyt TLF po 1 roce. Absorb BVS byl srovnatelný s DES Xience V z hlediska primárního cílového ukazatele. Ve výskyt trombózy stentu se obě větve nelišily (1,5 % vs 0,7 %; $p = 0,13$). Zajímavé bylo rozdělení výskytu trombózy stentu podle velikosti BVS/stentu a implantační techniky. Zatímco u tepen s referenčním průměrem cévy (reference vessel diameter, dále jen RVD) dle QCA $\geq 2,25$ mm byl výskyt trombózy BVS pouze 0,9 % vs. DES 0,6 %, u tepen s RVD pod 2,25 činil 4,6 % resp. 1,5 %. U tepen pod touto hranicí RVD byl rovněž patrný výrazný vliv postdilatace BVS/DES na procento trombotických událostí – 8,1 % u BVS resp. 2,5 % u DES bez postdilatace, 3,1 % resp. 0,0 % s postdilatací a 1,9 % resp. 0,0 %, byla-li postdilatace provedena tlakem alespoň 14atm.

Na základě výsledků této studie schválila FDA Absorb BVS GT1™ ke klinickému použití v USA.

Studie ABSORB JAPAN a ABSORB CHINA byly navrženy k získání povolení používat BVS v těchto zemích. Obě na cca 250 pacientech ve větvi s Absorb BVS prokázaly, že BVS je srovnatelný s DES Xience V z hlediska výskytu kompozitních klinických cílových ukazatelů a trombózy stentu (38, 69).

Studie EVERBIO II probíhala na jediném centru, zahrnovala jak pacienty se stabilními formami ICHS, tak s AKS, které randomizovala v poměru 1:1:1 do 3 větví – Absorb BVS, DES Promus Element (Boston Scientific, USA) s everolimem a Biomatrix Flex™ (Biosensors Europe SA, Švýcarsko) s biolimem a biodegradabilním polymerem (40). Oba DES byly hodnoceny společně. Primární cílový ukazatel byl angiografický („late lumen loss“ po 9 měsících) a neprokázal rozdíl mezi BVS a DES ($p = 0,30$). Výskyt klinických cílových ukazatelů (POCE, DOCE i trombóza stentu) byl rovněž pro obě technologie srovnatelný.

Multicentrická studie ABSORB-STEMI TROFI II zařadila 191 pacientů se STEMI, které 1:1 randomizovala mezi Absorb BVS a Xience V. Primárním cílovým ukazatelem bylo skóre zhojení („healing score“) po 6 měsících, hodnocené pomocí OCT a založené na přítomnosti strutů nepokrytých endotelem či s malapozicí (70). V tomto parametru nebylo mezi oběma stenty rozdílu ($P < 0,001$ pro noninferioritu). Dále byly hodnoceny klinické výsledky, konkrétně výskyt DOCE, který byl rovněž srovnatelný v obou větvích. Jediná jistá trombóza stentu byla popsána v případě BVS. Je třeba dodat, že pouze 10 % pacientů přijatých ve sledovaném období pro STEMI, bylo zařazeno do studie.

Tabulka 3: Přehled randomizovaných studií s BVS vs. DES. Použité zkratky klinických cílových ukazatelů – viz Tabulku 1. Upraveno dle Giacchiho et al (7).

Studie	Typ studie	Follow-up	Pacientů s BVS	Klinické výsledky
ABSORB II (67)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1-2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	501	DOCE BVS 5 % DES 3 %; p=0,35
ABSORB III (68)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs DES Xience v poměru 2:1), subjekty se stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	1322	TLF BVS 7,8 % DES 6,1 %; p=0,007 pro noninferioritu, p=0,16 pro superioritu
ABSORB CHINA (69)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1-2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	241	POCE BVS 8,0 % DES 9,7 %; p=0,51 DOCE BVS 3,4 % DES 4,2 %; p=0,62
ABSORB JAPAN (38)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1-2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	266	TLF BVS 4,2 % DES 3,8 %; p<0.0001 pro noninferioritu
ABSORB-STEMI TROFI II (70)	jednostranně zaslepená, multicentrická, noninferioritní, randomizovaná studie, (BVS vs DES Xience v poměru 1:1), subjekty se STEMI	6 měsíců	95	DOCE BVS 1,1 % vs DES 0,0 %; p>0.05
EVERBIO II (40)	randomizovaná all-comers studie, zaslepená pro hodnotitele, jediné centrum, srovnání BVS vs DES Promus Element a Biomatrix Flex v poměru 1:1:1	1 rok	78	POCE BVS 27 % vs DES 26 %; p=0,83 DOCE BVS 12 % vs DES 9 %; p=0,6

1.1.3.3. Metaanalýzy

V době zahájení studie nebyly žádné metaanalýzy o použití BVS typu Absorb dostupné, v literatuře se začaly objevovat až v roce 2016 a jejich přehled a zároveň srovnání s námi zjištěnými výsledky je uvedeno v diskusi.

1.1.4. Ostatní systémy BVS

V době přípravy a náboru pacientů do randomizované studie získaly CE značku pro použití v klinické medicíně další dva systémy vstřebatelných stentů. V následujících odstavcích představujeme dostupná data v této fázi.

1.1.4.1. DESolve NOVOLIMUS

DESolve® NOVOLIMUS™ (Elixir Medical, USA) byl druhým BVS, který získal CE značku pro použití v klinické medicíně. Stejně jako Absorb BVS je tvořen kostrou z PLLA. Ta je potažena směsí resorbovatelného polymeru a cytostatika novolimu, který je aktivním metabolitem everolimu. BVS je vybaven platinovými markery na obou okrajích. Šířka strutů původně schválené verze činí 150µm jako u Absorb BVS, novější verze již disponuje šířkou 100 µm a je označována výrobcem jako DESolve 100. Doba resorpce BVS je 1-2 roky, coating vymizí po 6-9 měsících (42). Oproti Absorb BVS je popisován větší rozsah možné expanze BVS (3,0mm BVS může být postdilatován až na 4,5mm) a ve výčtu jeho vlastností je uváděna schopnost „sebekorekce“ v případě méně výrazné malapozice (42, 71, 72).

Systém byl schválen pro klinické použití na základě multicentrické studie s jedinou větví DESolve Nx, která prokázala na 126 pacientech účinnost i bezpečnost tohoto BVS. Optická koherenční tomografie po 6 měsících ukázala úplnou endotelizaci strutů v 99 %, IVUS po 6 měsících demonstroval významné zvětšení rozměrů cévy, lumina i BVS. Výskyt klinických cílových ukazatelů (DOCE) byl 3,3 % po 6 měsících a 7,4 % po 2 letech (73).

1.1.4.2. Magmaris

Technologie BVS na bázi slitin hořčíku (Mg) se vzácnými kovy pro posílení radiální síly ve své první verzi (AMS-1, absorbable magnesium stent) trpěla příliš rychlou degradací s vysokým výskytem TLR (target lesion revascularization) až 45 % za 12 měsíců dokumentovaným ve studii PROGRESS AMS (74). Dalšími technologickými úpravami (jiná slitina Mg i design stentu) vznikly postupně stenty AMS-2 a po přidání antiproliferativního léčiva vznikl koncept DREAMS (DRug Eluting AMS). Ve své první

verzi s paclitaxelem ve first-in-man studii BIOSOLVE-I prokázal po 3-letém sledování nízký výskyt TLF – 6,6 % (75). Verze DREAMS 2G má šířku strutů 150 μ m a tantalové markery na obou okrajích BVS, paclitaxel byl nahrazen sirolimem. Celý systém získal v roce 2016 CE značku pod komerčním názvem Magmaris™ (Biotronik SE & Co. KG, Německo). Resorpce Mg slitin probíhá rychleji než u stentů na bázi polymeru (cca 12 měsíců) a základním principem je degradace na anorganické soli (42, 76). First-in-man studie BIOSOLVE II (77), která podpořila schválení systému pro klinické použití, dokumentovala na 123 pacientech účinnost i bezpečnost BVS s výskytem TLF 3,4 % po 1 roce. V tomto období nebyla zaznamenána žádná jistá či pravděpodobná trombóza BVS.

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 (78). 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 restenózy (79-81). Cévní endotel je vystaven četným potenciálním inzultům – např. hemodynamickým silám (82), oxidativnímu stresu (83), modifikovaným lipoproteinům (84). Poraněný endotel exprimuje různé třídy adhezních molekul, které se selektivně váží na leukocyty (85). Endoteliální dysfunkce je charakterizována up-regulací těchto buněčných adhezních molekul, např. VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1) nebo ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), selektinů, které spoluprací s chemokiny zprostředkovávají zvýšenou adhezi mononukleárních a neutrofilů (86). V návaznosti na adhezi k endotelu umožňují cytokiny jako MCP-1 (chemoattractant protein 1) vstup zánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru (87). Společně s MCP-1 přispívá M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) k diferenciaci monocytů v makrofágy (88). Souběžné vstřebávání LDL makrofágy je mění v pěnové buňky, které tvoří základní prvek tukového proužku, který je prvním rozeznatelným předstupněm rozvinutého aterosklerotického plátu (89-91). Mononukleáry uvolňují cytokiny – např. interleukiny 1 (IL-1) a 6 (IL-6), tyto cytokiny podporují nábor dalších zánětlivých buněk (makrofágy, žírné buňky, aktivované T buňky) a tím pomáhají k dalšímu vstřebávání a oxidaci LDL částic, zároveň stimulují proliferaci buněk hladkého svalstva a tvorbu kolagenové fibrózní čepičky (92). Kolagen produkovaný buňkami hladkého svalstva dodává pevnost a stabilitu této fibrózní čepičce, která odděluje dvě prokoagulační prostředí. Jeho syntéza je dynamicky řízena zánětlivými signálními cestami (93, 94).

V roce 2020 publikovaná randomizovaná studie Nidorfa et al. prokázala na populaci 5522 pacientů s chronickými formami ICHS prokázala u skupiny léčené 0,5 mg protizánětlivého léku kolchicinu oproti placebo významnou redukci rizika kompozitního cílového ukazatele zahrnujícího kardiovaskulární úmrtí, spontánní infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu a ischemií vedenou revaskularizací (hazard ratio 0,69; 95% CI 0,57-0,83; $p < 0,001$) (95). Idea ovlivnění reziduálního kardiovaskulárního rizika inhibicí zánětu je tedy aktuální.

Zánětlivá reakce po PCI je specifickou formou těchto obecných a dobře prozkoumaných jevů. V italské studii (96) riziko kardiovaskulárních příhod významně korelovalo s postprocedurálním zvýšením CRP, a to nezávisle na typu použitého stentu. Tento náález podporuje koncept, že zánětlivá odpověď pacienta na implantaci koronárního stentu může být prediktorem klinických a angiografických výsledků.

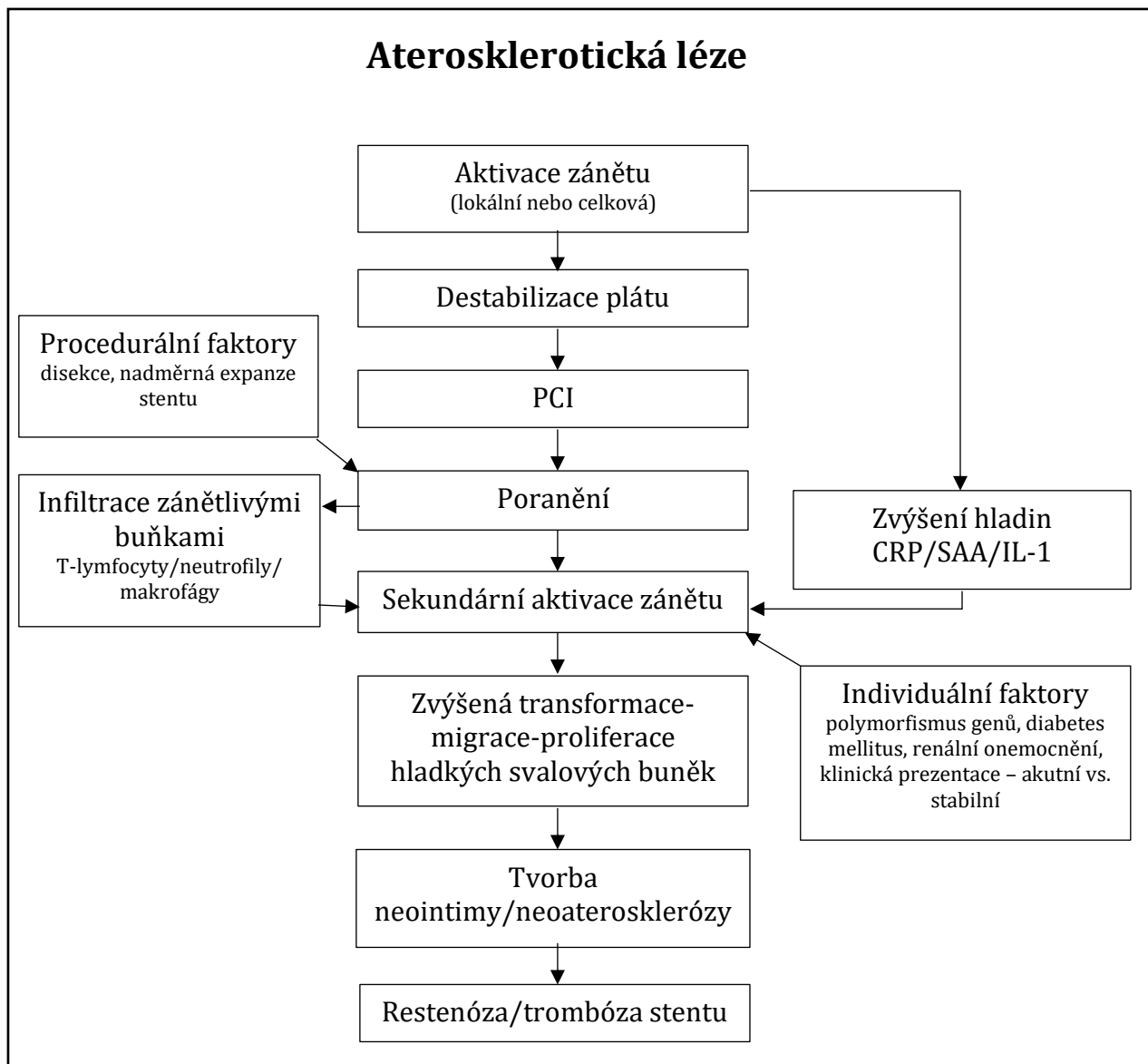
1.2.1. Perkutánní koronární intervence a zánět

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 (97, 98). Proces je řízen lokálním uvolněním prozánětlivých cytokinů jako TNF- α , IL-1 a IL-6. Práce na zvířecích modelech ukázaly částečně odlišnou odpověď po prosté balónkové angioplastice (POBA) a po PCI se stentem ve smyslu hlubšího postižení tepny koronárním stentem a silnější zánětlivou odpovědí (99, 100) zahrnující kromě časného zapojení neutrofilů i protrahovanou atrakci makrofágů do neointimy. Tato lokální i systémová zánětlivá odpověď po zavedení stentu způsobuje kaskádu protrombotických a hyperplastických dějů a stupeň následné neointimální hyperplázie koreluje s jejím rozsahem (101-103). Cytokiny a růstové faktory podporují proliferaci buněk hladkého svalů 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 (104, 105). Existuje i interindividuální variabilita, četné práce dokládají vztah mezi polymorfismem genů kódující důležité součásti zánětlivých reakcí (např. CD14, CSF 2, beta-2-adrenergní receptor a jiné) a zvýšeným rizikem in-stent restenózy (dále jen ISR) (106-109). 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. Každý jednotlivý DES je složen ze tří součástí: vlastní platforma stentu, aktivní farmakologická substance a polymeru, který zastává úlohu nosiče léčivé látky (výjimku tvoří novější bezpolymerové DES). DES první generace obsahovaly sirolimus (sirolimus-eluting stent, SES) nebo paclitaxel (paclitaxel-eluting stent, PES). V další generaci DES jsou využívány kromě sirolimu i zotarolimus, everolimus a biolimus, tedy analogy rapamycinu, které inhibují přechod z G1 do S fáze buněčného cyklu.

Jak už bylo výše zmíněno, jakkoli samotná PCI byla úspěšná, může v dalším vývoji u pacienta dojít k neointimální proliferaci v implantovaném stentu. Podobně jako v aterosklerotickém plátu nativní tepny probíhá i v neointimě chronická zánětlivá reakce s infiltrací makrofágy a lipidy. Tento proces, který byl lépe prozkoumán až s rozvojem intravaskulárních zobrazovacích metod (zejména optické koherenční tomografie, OCT) se označuje jako neoateroskleróza. Zatímco samotná neointimální proliferace vede obvykle k in-stent restenóze, může neoateroskleróza vykazovat stejné známky nestability jako nativní aterosklerotická léze a vést ke vzniku akutního koronárního syndromu (110). Schéma zánětlivých reakcí ve stěně koronární tepny ukazuje Obrázek 2.

V dřívějších pracích bylo prokázáno, že změny v systémových hladinách zánětlivých markerů korespondují s lokálními změnami po implantaci stentu (111).

Hs-CRP se ukázal být velmi dobrým markerem pro hodnocení zánětlivého stavu po implantaci stentu, vrcholové hodnoty tento marker dosahoval po 48 hodinách od PCI (112).



Obrázek 2: Mechanismy zánětlivé reakce ve stěně koronární tepny před a po PCI. Převzato od Toutouzase et al. (113), upraveno.

1.2.2. C-reaktivní protein

C-reaktivní protein (dále jen CRP) je protein akutní fáze, který je zahrnován mezi pentraxiny a je jednou z nejčastěji studovaných zánětlivých látek. Nativní CRP (nCRP) je pentamerický protein, syntetizovaný v hepatocytech v odpovědi na stimulaci zánětlivými cytokiny (zejména IL-6) a secernovaný v solubilní formě do cirkulace (114). De novo produkce v játrech je po stimulu zahájena rychle a sérové koncentrace stoupají nad hodnoty 5mg/l během přibližně 6 hodin s vrcholem kolem 48 hodin po stimulu (115). Syntetizovaný a secernovaný CRP prochází strukturálními změnami z pentameru na monomer označovaný jako modifikovaný či monomerický CRP (mCRP). V této formě se v tkáních organismu přirozeně vyskytuje (116, 117). Imunohistochemickými technikami byly prokázány i další místa v organismu, kde probíhá syntéza a sekrece CRP. Jedná se o buňky hladkého svalstva a makrofágy v koronárních aterosklerotických plátech, kde je v prozánětlivém prostředí (za účasti IL-6, IL-1 β , lipopolysacharidu či TNF- α) CRP produkován (118-120). Inoue et al. ve své práci z roku 2005, tedy ještě v éře BMS, prokázal lokální produkci a uvolňování CRP z koronární cévní stěny poraněné implantací stentu (112). Hladiny CRP v koronárním sinu byly výrazně vyšší než v periferní krvi, transkardiální gradient koncentrací CRP se po PCI zvyšoval s maximem po 48 hodinách.

Jako hs-CRP je označováno laboratorní stanovení CRP vysoce citlivou metodou, která je oproti standardnímu stanovení schopna rozlišovat nízké hodnoty CRP pod 10mg/l. Tato metodika testování je používána ve všech souborech, které hodnotí vztah mezi hodnotami CRP a kardiovaskulárním rizikem.

CRP představuje citlivý marker systémového zánětu. Četné studie hovoří o prediktivní hodnotě pro kardiovaskulární události u pacientů s infarktem myokardu, stabilní i nestabilní anginou pectoris i v obecné populaci (121-127). Jiné práce ovšem k této prediktivní hodnotě mají výhrady (128) a jako příklad rozporu uvádějí obdobnou asociaci hladin sérového amyloidu A (SAA) s výskytem kardiovaskulárních příhod jako u CRP (123) nebo až 70% vliv kardiovaskulárních rizikových faktorů na bazální hladiny CRP zpochybňující nezávislou asociaci CRP a kardiovaskulárních událostí u obecné populace. Recentní metaanalýza čínských autorů z roku 2017 zahrnuje 83995 subjektů ze 14 studií a poukazuje na relativní riziko pro kardiovaskulární mortalitu u obecné populace s nejvyššími bazálními hodnotami hs-CRP ve výši 2,03. Uvádí i možnost stratifikace rizika kardiovaskulární a celkové mortality na základě hodnot hs-CRP (129).

Původně byl CRP považován za nečinného pozorovatele aterosklerotického procesu, objevily se ale práce naznačující jeho přímé prozánětlivé účinky a roli při vzniku a progresi koronárních aterosklerotických lézí (130), ve kterých byl i nalezen (131) společně s proteiny komplementu. Aktivace komplementu klasickou cestou může být způsobem, jakým CRP k tvorbě aterosklerotických lézí přispívá (132). Dále bylo prokázáno, že CRP se váže selektivně na oxidované nebo degradované LDL ale nikoliv na nativní neoxidované LDL částice (133, 134). Tímto způsobem přispívá ke vzniku endoteliální dysfunkce, protrombotického stavu, zvýšené produkci cytokinů a tkáňového faktoru monocyty a aktivaci metaloproteináz. Tyto děje v konečném důsledku mohou vést ke vzniku akutního koronárního syndromu (135, 136).

Četné práce hodnotily CRP jako zástupce markerů zánětu v kontextu stentování koronárních tepen. V éře BMS bylo prokázáno, že bazální hodnoty CRP předpovídají výskyt kardiovaskulárních nežádoucích událostí (137). V metaanalýze italské skupiny byla zkoumán vztah mezi bazálními hodnotami CRP s předdefinovanými prahovými („cut-off“) hodnotami a angiograficky hodnocenou restenózou po implantaci BMS. Na celkem 2747 pacientech v 9 studiích prokázali, že preprocedurální hladina CRP je nezávislým prediktorem in-stent restenózy (OR: 1,59; 95% CI: 1,21–2,07; p = 0,001). Hodnoty nad předem specifikovanou „cut-off“ hodnotu 3 mg/l vykazovaly pro výskyt in-stent restenózy středně silnou prediktivní hodnotu (138).

Po nástupu DES a jejich rozšíření do rutinní praxe následovaly práce s hodnocením CRP při implantaci tohoto typu stentů. Lze je rozdělit do dvou skupin. První tvoří soubory, kde byl hodnocen výskyt cílových ukazatelů a možnost jejich predikce v závislosti na bazální hodnotě CRP (139-144). Druhou skupinu tvořily práce, které se zabývaly hodnocením změny hladiny CRP v době do 48 (až 72) hodin po provedení PCI (139, 141, 145-147).

Přehled výsledků těchto prací uvádíme v diskusi.

1.2.3. Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) patří mezi cytokiny, jak jsou označovány malé (15-20 kDa) proteiny, které se uplatňují v autokrinních, parakrinních a endokrinních signálních řetězcích. Cytokiny koordinují vývoj a aktivitu imunitního systému. Mnoho cytokinů se řadí do třídy mediátorů se strukturou 4 alfa-šroubovic se společným uspořádáním těchto šroubovic. Dále se cytokiny řadí do skupin podle struktury a složení jejich receptorového komplexu. Rodina IL-6 je definována přítomností signální receptorové podjednotky glykoproteinu o molekulové hmotnosti 130 kDa (gp130). Vlastní IL-6 patří do této skupiny společně s ostatními cytokiny (např. IL-11) a obsahuje dvě tyto receptorové podjednotky. Jedná se o polypeptid o 184 aminokyselinách (21,5-28 kDa). Řadí se do skupiny prozánětlivých cytokinů (148).

Rodina cytokinů IL-6 se účastní mnoha biologických pochodů včetně stimulace B-buněk a stimulace tvorby hepatálních proteinů akutní fáze, jsou jim však připisovány i metabolické a neurotrofické funkce (148). IL-6 zvyšuje nestabilitu plátů zvýšením exprese matrixových metaloproteináz (MMP), TNF- α , and MCP-1 (149).

Klinický význam zvýšené hodnoty IL-6 je zejména u pacientů v sepsi, v časně fázi sepse může predikovat riziko multiorgánového selhání, doporučuje se stanovovat současně s CRP. Hodnoty korelují se závažností postižení (sepse, polytrauma), zejména se uplatňuje v počátcích postižení, kdy ostatní laboratorní ukazatele ještě nejsou detekovatelné. Zvýšené hodnoty IL-6 jsou zjišťovány také u pacientů s autoimunitními chorobami, lymfomy, AIDS, alkoholickým onemocněním jater a s rejekcí transplantátu.

Zvýšené hodnoty IL-6 u zdravých mužů korelovaly se zvýšeným rizikem budoucího infarktu myokardu nezávisle na hodnotách hs-CRP (150). V case-control studii s 294 pacienty byly systémové hladiny IL-6 signifikantně vyšší u skupiny klinicky stabilního AKS než klinicky stabilní anginy pectoris (151). Ve studii FRISC-II byly zvýšené hodnoty IL-6 spojeny s vyšší 6 a 12 měsíční mortalitou nezávisle na hladinách troponinu a hs-CRP (152). Zároveň byl u pacientů s vyšší hodnotou IL-6 (>5 ng/l) patrný větší efekt invazivní strategie léčby.

Použití IL-6 jako biomarkeru je limitováno cirkadiánní variabilitou (78).

Nicméně, Kefer s kolektivem se ve své studii věnovali specificky zvýšení hladiny cirkulujícího IL-6 po PCI a za použití simultánního odběru krve z aorty a koronárního sinu

během výkonu a po 2 hodinách prokázali, že toto signifikantní zvýšení vychází z transmyokardiální produkce IL-6, která se odehrává v oblasti intervenované koronární tepny a je nezávislá na jakýchkoli laboratorních známkách myokardiální nekrózy detekovatelných pomocí troponinu I (153).

V práci japonských autorů byla hodnocena pozdní zánětlivá odpověď průměrně 9 měsíců po implantaci BMS vs. DES, hodnoty IL-6 a IL-8 byly ve skupině DES signifikantně vyšší, ostatní sledované biomarkery se mezi skupinami nelišily. Autoři tak poukázali na možný vliv pozdní zánětlivé reakce na opožděnou reendotelizaci (154).

1.2.4. Sérový amyloid A

Sérový amyloid A (SAA) je běžnou součástí krevního séra a jeho složení je u savců během evoluce překvapivě stabilní. Biochemicky se jedná o malý protein (104 aminokyselin). Je syntetizován převážně, ale nikoli výlučně, v játrech. Fragmenty SAA se mohou spojovat do nerozpustných fibril, které se označují jako amyloid a jsou charakteristické pro sekundární amyloidózu, při které se ukládají do orgánů a mohou vést až k selhání jejich funkce.

Podobně jako u CRP jde o protein akutní fáze, jeho sérové koncentrace se dramaticky zvyšují po traumatu, při infekci nebo jiných stimulech. Biologická úloha SAA není zcela jasná, ale dostupné znalosti svědčí pro podstatnou úlohu v základní obraně hostitele. SAA proteiny jsou lipofilní a napomáhají molekulám lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) v transportu cholesterolu, současně reagují se specifickými receptory a účastní se tkáňové remodelace prostřednictvím metaloproteináz, svou roli hrají mimo jiné i v lokálních tkáňových změnách při ateroskleróze a metastazování nádorů (155).

V podstudii TIMI 11A predikovaly zvýšené hodnoty SAA vyšší riziko 14-denní mortality u pacientů s akutním koronárním syndromem (156). Ve studii WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation study) korelovaly zvýšené hodnoty SAA u žen odeslaných ke koronarografii pro suspektní ischemickou chorobu srdeční s angiografickou závažností postižení koronárních tepen a tříletým rizikem kardiovaskulárních nežádoucích událostí (157). Naopak ve studii „Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events“ nebyla prokázána významná korelace mezi naměřenými hodnotami SAA a rizikem opakovaných kardiovaskulárních příhod během dvouletého sledování (158).

1.2.5. Ostatní zánětlivé markery

Mezi další studované zánětlivé markery u ICHS patří například tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), solubilní ligandy CD40, 95 a 163 (sCD40, sCD95, sCD163), buněčné adhezivní molekuly (CAM) – sICAM-1, sVCAM-1, E-selektin, myeloperoxidáza (MPO), matrixové metaloproteinázy (MMPs), fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny (Lp-PLA2), kalprotektin (MRP8/14), pentraxin 3 (PTX3) nebo tzv. TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) (78, 159). Tyto markery jsme v naší práci nestanovovali.

2. Cíle disertační práce

Cílem práce bylo srovnat systémovou zánětlivou odpověď po implantaci vstřebatelného stentu (BVS) a lékového stentu 2. generace (DES) u pacientů se stabilními formami ICHS. Z předchozích prací je známo, že při PCI vzniká zánětlivá reakce v poraněné stěně cévy (102), což může vést k neointimálnímu ztluštění a restenóze a že výskyt restenózy koreluje s hladinami hs-CRP (112). V době přípravy této práce nebyly v literatuře dostupné výsledky zkoumající rozdíl v zánětlivé odpovědi mezi vstřebatelnými stenty (BVS) a lékovými stenty druhé generace (DES).

Oba studované typy stentů – vstřebatelný stent Absorb BVS (dále jen BVS) a lékový stent druhé generace Promus (Boston Scientific, USA) (dále jen DES) uvolňují shodnou léčivou látku everolimus, liší se však složením vlastního stentu (vstřebatelná kyselina poly-L-mléčná vs. slitina platiny a chromu) a technikou implantace především z hlediska nutné přípravy léze dostatečnou predilatací v případě BVS.

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 (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 (53) uvádí Tabulka 2 na straně 23.

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.

3. Metody a soubor nemocných

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. Text dokumentů je přiložen (viz strany 45-47).

3.2.1. Podmínky k realizaci projektu na pracovišti

Na výše uvedených pracovištích bylo v době zahájení studie ročně provedeno více než 3000 koronarografických vyšetření a cca 1300 perkutánních koronárních intervencí (PCI). Každý PCI operátor ročně prováděl 250-300 PCI. Vysoký objem výkonů je předpokladem dobrých výsledků intervencí. V období zahájení studie měli všichni operátoři osvojenou techniku implantace vstřebatelných stentu typu Absorb BVS. V době provádění studie byl tento typ stentu implantován na našem pracovišti 90-100 pacientům ročně, což představovalo jedny z nejvyšších počtů v rámci České republiky. Analýza krevních vzorků v certifikované laboratoři umožňuje srovnatelnost výsledků.

3.2.2. Studijní tým

Hlavním zkoušejícím byl autor této disertační práce. Pro účely studie byly proškoleny studijní sestry, které zajišťovaly odběry krve, zpracování krevních vzorků a vedení dokumentace o provedených odběrech. Vlastní PCI byla prováděna na katetrizačních sálech Kardiologického centra Agel, a.s., kromě hlavního zkoušejícího se na provedení PCI účastnili i intervenční kardiologové MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., MUDr. Vladimír Rozsival, CSc. a MUDr. Jan Matějka, Ph.D. Péče o pacienty během katetrizace a následné hospitalizace (případně pobytu na stacionáři) zajišťoval lékařský a sesterský tým obou pracovišť podle standardních postupů. Klinické kontroly prováděl výhradně hlavní zkoušející formou plánovaného vyšetření v Kardiologické poradně.

3.2.3. Sběr dat a péče o dokumentaci

Zdrojovou dokumentaci tvořil chorobopis každého zařazeného subjektu. Všechna sledovaná data byla průběžně zapisována do formuláře (case report form, CRF), který byl individuálně veden pro každého pacienta. Laboratorní výsledky z Oddělení klinické biochemie a diagnostiky byly k dispozici v nemocničním informačním systému a byly v tištěné formě součástí CRF, výsledky z Katedry biologických a biochemických věd byly průběžně zapisovány a sdíleny ve formě tabulek vedených programem Microsoft Excel. Hlavní zkoušející dohlížel na soulad mezi daty v CRF a zdrojové dokumentaci. Při zpracování dat byla plně chráněna osobní data pacientů.

3.2.4. Studijní populace

Studijní populaci v souhrnu Pilotní a Randomizované studie tvoří celkem 77 pacientů (Pilotní studie 28 pacientů, Randomizovaná studie 49 pacientů), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) s implantací stentu pro významnou stenózu věnčitě 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 (tedy nikoli již dříve intervenované). 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 věnčitě 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), podrobněji viz protokol Randomizované studie na straně 51.

Do Randomizované studie bylo zařazeno 49 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do jedné ze skupin. První 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.

3.2.5. Metodika

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 (hs-CRP, IL-6, SAA). Klinická kontrola probíhala 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.

3.2.5.1. Informovaný souhlas

Výzkumný projekt byl schválen lokální etickou komisí Pardubické krajské nemocnice, a.s. (Obrázek 3). Součástí schválení byl i formulář informovaného souhlasu se vstupem do klinického sledování, který všichni zařazení pacienti podepsali (Obrázek 4 a 5).

3.2.5.2. Randomizace

Před zahájením studie byl pomocí online randomizačního programu dostupného na adrese <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm> vygenerován seznam čítající 60 položek na základě plánovaného počtu studijních subjektů a každá položka byla náhodně přiřazena do jedné ze dvou větví. Poté byly na podle tohoto seznamu do 60 neprůhledných obálek očíslovaných od 1 do 60 vloženy lístky s názvem jedné ze studijních větví „Absorb“ a „DES“ a obálky byly zalepeny. Samotný seznam byl skartován. Toto rozdělení proběhlo bez přístupu investigátorů. Při podpisu informovaného souhlasu a zařazení pacienta do studie byla otevřena obálka s číslem odpovídající pořadí pacienta ve studii a samotná PCI byla provedena s použitím příslušného typu stentu.

3.2.5.3. Pacientský dotazník

Pacienti byli požádáni, aby vyplnili dotazník týkající se rizikových faktorů ICHS, komorbidit a konkomitantní medikace (Obrázek 6-8). První dvě stránky vyplňoval subjekt, třetí strana byla vyplňována lékařem (např. periprocedurální komplikace, ejekční frakce levé komory atd.).

Stanovisko Etické komise při Pardubické krajské nemocnici, a. s.
ze dne 13. 12. 2013 (15.00 h)

Přítomni: MUDr. Josef Hájek, CSc., MUDr. David Stuchlík, MUDr. Jan Mejzlík, Ph.D.,
 Mgr. Jaroslav Procházka, JUDr. Josef Rokos, Mgr. Jana Škvrňáková, Ph.D.,
 MUDr. Marek Sychra, MUDr. Petr Formánek, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.,

Omluveni: MUDr. Zuzana Kala Grofová, Anna Němcová,

Schůzi zahájil a řídil MUDr. Josef Hájek, CSc.

Sekretářka EK seznámila členy s korespondencí se SÚKL a multicentrickými etickými komisemi za období 25.11.2013 – 13.12.2013.

434/13.12.2013

▪ MUDr. Vojtěch Novotný, lékař kardiologického odd. PKN, a.s., požádal členy EK o souhlas s prováděním studie s názvem „**Zánětlivá odpověď po implantaci absorbovatelných koronárních stentů**“. Studie je zaměřená na sledování zánětlivé reakce, nových markerů oxidačního stresu a dalších biochemických parametrů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a uskuteční se v rámci spolupráce Pardubické krajské nemocnice, a.s., Kardiologického centra Agel, a.s. a Univerzity Pardubice na Kardiologickém oddělení s vědomím a pod dohledem prim. MUDr. Petra Vojtíška, CSc. a MUDr. Iva Varvařovského, Ph.D. Studie nemá komerční charakter a rozšiřuje již probíhající studii, schválenou Etickou komisí při PKN, a.s. dne 11.5.2012. Získaná data využije MUDr. Vojtěch Novotný k sepsání disertační práce v rámci doktorského studijního programu (Ph.D.) na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové, školitelem je doc. MUDr. Josef Štásek, Ph.D.

Na studii se budou podílet:

Kardiologické oddělení: prim. MUDr. P. Vojtíšek, CSc., MUDr. V. Novotný

Kardiologické centrum Agel, a.s.: MUDr. I. Varvařovský, Ph.D., MUDr. J. Matějka, Ph.D., MUDr. V. Rozsival, CSc., MUDr. V. Novotný.

Oddělení klinické biochemie a diagnostiky: prim. PharmDr. J. Skalický, Ph.D., Mgr. J. Kovařík

Univerzita Pardubice: MUDr. V. Mužáková, Ph.D., Mgr. P. Žáková, Ph.D., Doc. Mgr. R. Kandár, Ph.D.

Byly předloženy dokumenty: protokol studie, informovaný souhlas, patientský dotazník, informovaný souhlas s provedením koronarografie /PCI, informace výrobců o stentech.

Členové EK studii po prostudování předložených dokumentů – v souladu s ICH GCP – schválili.

V Pardubicích 13. 12. 2013

Zapsala: Ivana Faiklová

Předběžný termín příští schůze etické komise: **24. 1. 2014**

Etická komise
 při Pardubické krajské nemocnici, a.s.
 Kyjevská 44
 532 03 Pardubice



MUDr. Josef Hájek, CSc.

předseda Etické komise při Pardubické krajské nemocnici, a. s

Obrázek 3: Souhlasné stanovisko Etické komise Pardubické krajské nemocnice, a.s. s provedením Randomizované studie.

INFORMACE PRO ÚČASTNÍKY STUDIE

Vážená paní, vážený pane,

v současné době probíhá na našem pracovišti ve spolupráci s Univerzitou Pardubice výzkumná práce (studie) s názvem „Zánětlivá reakce po implantaci absorbovatelných koronárních stentů“.

Tato výzkumná práce je zaměřena na sledování ukazatelů zánětu a oxidačního stresu v krvi pacientů po perkutánní koronární intervenci (PCI) a vyhodnocení jejich významu v závislosti na typu použitého stentu.

V současné době je standardní léčbou ischemické choroby srdeční tzv. perkutánní koronární intervence (PCI), která spočívá v roztažení zúženého místa věnčité tepny speciálním balónkem a jeho následné vyztužení stentem. Stentů je několik typů, nejčastěji jsou používány stenty kovové, jejichž struktura je potažena léčivou látkou, která se postupně uvolňuje a brání následnému opětovnému zužování věnčité tepny v reakci na cizí materiál stentu. Tyto stenty označujeme jako tzv. „lékové stenty“. Nověji jsou dostupné stenty, které jako kostru místo kovu využívají organickou látku (kyselinu polymléčnou), která se v organismu postupně rozkládá, až přibližně po dvou letech z organismu zcela zmizí. Výhodou tohoto typu stentu je možnost navrácení věnčité tepny do stavu blízkého stavu původnímu, tedy se zachovanou schopností reagovat na přirozené podněty k rozšíření či zúžení tepny. Nevýhodou je pak nemožnost zavést tyto stenty do všech typů zúžení, tj. nelze je využít ve všech situacích. Tyto stenty nazýváme „absorbovatelné stenty“ a jsou rovněž potaženy výše uvedeným léčivem zabraňujícím opětovnému zúžení tepny.

V předkládané práci budeme srovnávat laboratorní parametry zánětlivé odpovědi na zavedení těchto dvou typů stentů. Předchozí práce prokázaly, že čím vyšší je zánětlivá reakce po výkonu na věnčité tepně, tím vyšší je riziko pozdějších komplikací ve smyslu opětovného zužování věnčité tepny či srdečního infarktu.

K účasti v této výzkumné práci jste byl/a osloven/a vzhledem k tomu, že Váš zdravotní stav vyžaduje ošetření zúžení věnčité tepny stentem a zároveň jde o zúžení tepny, které je vhodné k zavedení obou typů stentů.

V případě, že se rozhodnete pro účast v této výzkumné práci, bude na základě náhodného výběru (tzv. randomizace) zvolen k ošetření zúžení věnčité tepny jeden z výše uvedených typů stentů. Rizika spojená s účastí ve studii se neliší od běžných rizik v souvislosti s PCI a zavedením stentu. Tato rizika jsou podrobně popsána v Informovaném souhlase s provedením koronarografie/PCI, který jste před výkonem podepsal/a.

Zátěž vyplývající ze zařazení do studie spočívá ve třech odběrech 19 ml krve během stávající hospitalizace a ve vyplnění dotazníku, dále v klinické kontrole a odběru krve po jednom roce. Další podrobnosti a informace Vám budou na požádání sděleny.

Vaše účast na této studii je zcela dobrovolná.

Obrázek 4: Informovaný souhlas se vstupem do Randomizované studie (1. část)

Jméno:

Pořadové číslo:

PÍSEMNÉ PROHLÁŠENÍ O SOUHLASU S ÚČASTÍ VE STUDII

Byl(a) jsem seznámen(a) s povahou studie a souhlasím se zařazením do tohoto výzkumného projektu. Dále souhlasím s tím, že údaje o mé osobě, které byly získány během studie, budou předávány třetím osobám pouze v anonymní formě, tzn. bez uvedení mého jména a identifikačních údajů.

V Pardubicích dne

Podpis (účastníka studie):

Se získanými osobními údaji bude nakládáno jako s ochraňovanými skutečnostmi a tyto údaje budou využity pouze pro potřeby studie a nebudou sdělovány třetím osobám.

V Pardubicích dne

Jméno a podpis (řešitele- studie):

Obrázek 5: Informovaný souhlas se vstupem do Randomizované studie (2. část)

STUDIE „Zánětlivá odpověď po implantaci absorbovatelných koronárních stentů“

Pořadové číslo (vyplní lékař):

č. chorobopisu:

1/ Jméno a příjmení:

2/ Pohlaví:

a/ muž

b/ žena

rodné číslo:

3/ Adresa bydliště:

telefon:

4/ Datum narození:

Věk:

5/ Výška:

Váha:

Obvod pasu:

BMI (vyplní lékař):

6/ Krevní tlak při přijetí (vyplní lékař):

7/ Jaké je vaše nejvyšší dokončené vzdělání?

a/ základní škola

b/ vyučení bez maturity

c/ vyučení s maturitou

d/ střední škola s maturitou

e/ vysoká škola

8/ Měl váš otec, bratr či syn projevy anginy pectoris nebo infarkt myokardu ve věku mladším 55 let?

a/ ano

b/ ne

9/ Měla vaše matka, sestra či dcera projevy anginy pectoris nebo infarkt myokardu ve věku mladším 65 let?

a/ ano

b/ ne

10/ Řekl Vám někdy lékař, že u Vás byla zjištěna cukrovka (diabetes mellitus)?

a/ ne

b/ ano

Pokud ano, jak se léčíte?

a/ jen tabletami

b/ jen insulinem

c/ insulinem i tabletami

d/ jen dietou

11/ Řekl Vám někdy lékař, že máte zvýšený nebo vysoký krevní tlak?

a/ ne

b/ ano - kdy to bylo:

12/ Kouříte nyní cigarety?

a/ ne

b/ ano

Pokud ano: kouříte pravidelně alespoň 1 cigaretu denně?

a/ ano

b/ ne

kolik cigaret v průměru vykouříte za den? (uvedte)

Obrázek 6: Pacientský dotazník (1. část)

Prosím přiložit kopii propouštěcí zprávy.

Vypsat z chorobopisu (vyplní lékař):

Typ stentu: a/ lékový b/ absorbovatelný
Predilatace: a/ ano b/ ne
Postdilatace: a/ ano b/ ne

Diagnóza při přijetí:

Medikace při přijetí (v den příjmu):

Název léku, gramáž	Dávkování (ráno-poledne-večer, ev. dle potřeby)	Způsob podání (tablety, injekce, kapky...)

Komplikace hospitalizace:

Periprocedurální infarkt myokardu:

Krvácivé komplikace (hematom, pseudoaneurysma):

a/ne b/ano

Neurologické komplikace (CMP, TIA):

a/ne b/ano

Projevy levostranné srdeční insuficience dle Killipa, uvést třídu

a/ne b/ano (uvést třídu I-IV):

Arytmie v průběhu hospitalizace :

a/ne b/ ano (jaká a kdy):

Úmrtí:

a/ne b/ano (příčina, kdy):

Jiné komplikace:

a/ne b/ano (jaké):

Diagnóza při propuštění z nemocnice, průběh hospitalizace:

Echokardiografie:

Ejekční frakce:

Obrázek 8: Pacientský dotazník (3. část)

3.2.5.4. Protokol Randomizované studie

Vstupní kritéria:

- ženy i muži, věk nad 18 let
- PCI z indikace:
 - 1) stabilní angina pectoris či jiné stabilní formy ICHS
 - 2) elektivní PCI neinfarktové tepny s angiograficky významnou stenózou min. 4 týdny po akutním IM
- léze vhodné k implantaci stentu Absorb (absence významného vinutí tepny, difuzního nálezu či kalcifikací)
- PCI de novo léze
- stenóza $\geq 70\%$ vnitřního průměru 1 epikardiální koronární tepny
- kalibr tepny 3,0-3,9 mm, délka léze ≤ 25 mm
- podpis informovaného souhlasu

Vylučující kritéria:

- současné zánětlivé onemocnění (hs-CRP > 10 mg/l)
- akutní koronární syndrom v posledních 28 dnech
- kardiogenní šok, srdeční selhání NYHA III-IV
- významné chlopenní vady
- intervence na venózních štěpech, na kmeni levé věnčité tepny
- onkologická onemocnění
- závažné onemocnění ledvin (GFR < 30 ml/min/1,74 m²), jater
- léčba kortikoidy, těhotenství

Randomizace na 2 skupiny:

- absorbovatelný stent Absorb BVS (Abbott Vascular, USA) (n = 30)
- lékový stent Promus (Boston-Scientific, USA) (n=30)

Odběry krve:

3 odběry: rozpětí času 1. odběru: 7.00 - 13.00 hod., pondělí - středa

Interval: 0 – 24 – 48 hod. (A – B – C)

Odběr D po 3 měsících od PCI (prováděn od pacienta č. 13 v randomizované části)

Klinická kontrola po 1 roce:

klinické cílové ukazatele dle definice Academic Research Consortium z roku 2007 (53), viz Tabulku 2

- DOCE (device-oriented composite endpoint), označovaný též jako TLF (target lesion failure)
 - srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná revaskularizace cílové léze (TLR, target lesion revascularization).
- POCE (patient-oriented composite endpoint)
 - smrt z jakékoli příčiny, IM, jakákoli revaskularizaci
- trombóza stentu/BVS

Ve výše předkládaném Protokolu studie jsou uvedena vstupní kritéria, kde kromě výše uvedených charakteristik stabilní formy ICHS jsou uvedeny i charakteristiky léze tak, aby umožňovaly implantaci obou typů zkoumaných stentů. Z hlediska doporučené indikace pro implantaci vstřebatelného stentu tedy muselo jít o tepnu bez difuzního nálezu, významného vinutí či kalcifikací. Kalibr tepny musel být z důvodu dostupných rozměrů vstřebatelného stentu v rozmezí 2,5-3,9mm. Významná stenóza byla definována angiograficky jako alespoň 70% stenóza věnčité tepny podle vizuálního odhadu katetrizujícího či QCA (kvantitativní koronární angiografie).

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.

3.2.5.5. Technika implantace DES/BVS

Lékové stenty byly implantovány podle běžné praxe. Po zavedení vodiče do periferie tepny se investigátor na základě charakteristiky léze rozhodl, zda bude či nebude stenózu predilatovat či zda přistoupí k přímé implantaci stentu. Stent byl implantován standardním způsobem, tedy postupnou plynulou insuflací na 10-14 atmosfér. Stenty byly poté rutinně postdilatovány vysokotlakým non-kompliantním balónem s poměrem 1:1 průměru balónu k průměru tepny na vyšší tlaky – obvykle 16-20 atmosfér. Při nutnosti navázání dalšího stentu jsme volili krátký překryv obou DES.

Při implantaci vstřebatelných stentů jsme respektovali doporučený způsob implantace, který se v některých bodech od výše popsaného postupu liší (blíže je o implantaci Absorb BVS pojednáno v Úvodu). V první řadě je vyžadována důkladná příprava léze, proto predilatace byla v případě tohoto typu stentu prováděna ve 100 % případů za použití semi-kompliantních, non-kompliantních a výjimečně i „cutting“ balónků. 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. V případě nutnosti navázat dva BVS jsme preferenčně volili způsob „scaffold-to-scaffold“ či „minimal gap“ (Tabulka 1), abychom vyloučili či minimalizovali překryv obou BVS, který při šíři strutů 150 μ m není zanedbatelný.

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“ (viz protokol na straně 51). 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).

3.2.5.6. 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).

Marker lipoperoxidace malondialdehyd (MDA) hodnocený v Biochemické studii byl stanoven v laboratořích Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice technikou vysokoúčinné kapalinové chromatografie, která je blíže popsána v článku (160).

3.2.5.7. Klinické sledování

U pacientů byla rovněž provedena klinická kontrola po 1 roce (+/- 1 měsíc) se zhodnocením klinických cílových ukazatelů (viz protokol na straně 51). Jejich definice jsme převzali z konsensu Academic Research Consortium o provádění klinických studií se stenty publikovaném v roce 2007 (53) (Tabulka 2).

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. Zdrojem byla kombinace údajů z Národního registru hospitalizovaných, Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí a Statistiky zemřelých. U všech pacientů s klinickými cílovými ukazateli ve sledovaném období jsme dále dohledali podrobné informace ve spolupráci s ošetřujícími lékaři, kardiocentry a Zdravotnickou záchrannou službou.

3.2.6. Logistická omezení studie a problémy s náborem pacientů

Někteří pacienti byli odrazováni od vstupu do studie nutným prodloužením hospitalizace o 24 hodin kvůli kontrolním odběrům, v samém úvodu hrál svou roli i regulační poplatek ve výši 100 Kč za den hospitalizace. V průběhu studie jsme s některými pacienty přešli na model ambulantního odběru vzorku „C“ v čase 48 hodin. Po zahájení provozu stacionáře v listopadu 2015 s umožněním propuštění v den PCI jsme u těchto pacientů ambulantně prováděli odběry „B“ i „C“. Dalším omezením byla dostupnost analýzy vzorků. Z tohoto důvodu bylo možné zařazovat pouze pacienty, kterým byla PCI provedena v pondělí až středu od 7:00 do 13:00 (při PCI ve čtvrtek či pátek by kontrolní odběry připadaly na víkendové dny).

3.2.7. Předčasné ukončení studie

V průběhu studie se v literatuře se začaly objevovat výsledky registrů (55) i některých randomizovaných studií (161) a metaanalýz (51), 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.

3.2.8. 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

3.3.1. Studijní populace a metodika

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, část studijní populace se tedy překrývá s Randomizovanou studií. 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 (Nemocniční informační systémy Stapro Medea a PC Doktor), ze kterých jsme čerpali základní charakteristiky pacientů, údaje o indikaci PCI, vlastní implantaci stentu a klinickém vývoji u pacientů dále sledovaných či rehospitalizovaných v našem centru. Ke zjištění sledovaných klinických cílových ukazatelů jsme pacienty obeslali s krátkým dotazníkem, jeho návratnost však byla pouze 31 %. 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. Zdrojem byla jako u výše uvedené randomizované studie kombinace údajů z Národního registru hospitalizovaných, Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí a Statistiky zemřelých. 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 2) (53). Hlavním kompozitním cílovým ukazatelem byl tzv. DOCE (device-oriented composite endpoint), označovaný též jako TLF (target lesion failure) a zahrnující srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovanou revaskularizaci cílové léze (TLR, target lesion revascularization). 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 (Tabulka 14).

3.4. 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 (162-164). 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 (162, 164). Tato studie není bezprostřední součástí předkládané disertační práce.

4. Statistická analýza

4.1. Pilotní a Randomizovaná studie

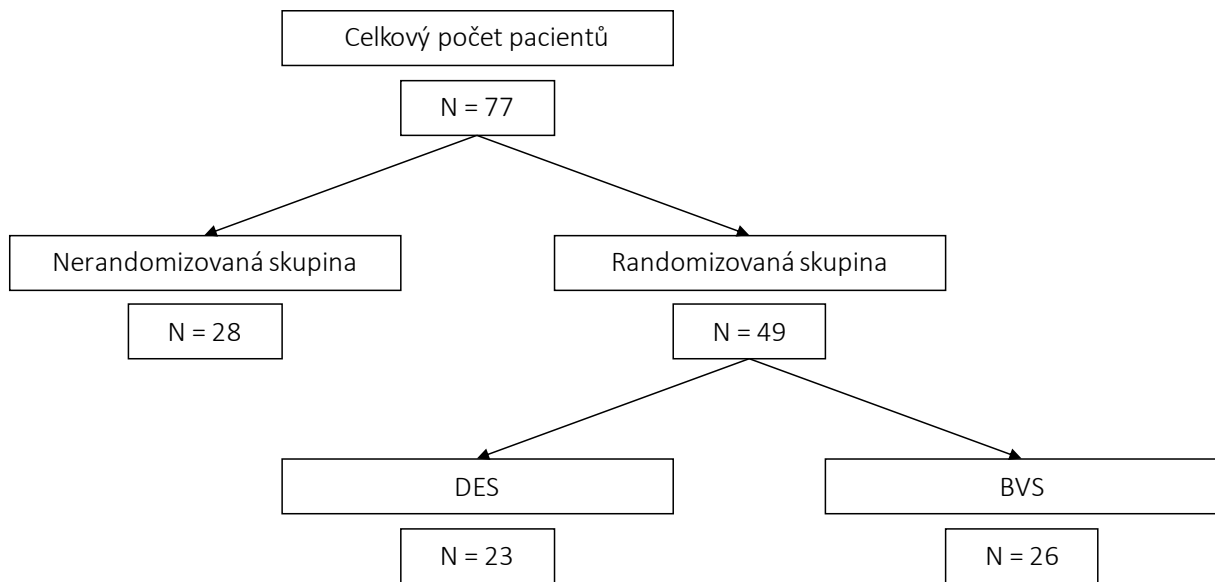
Data byla z jednotlivých patientských CRF přenesena do tabulek programu Microsoft Excel, ve kterém dále probíhala jejich organizace a základní statistické hodnocení za použití kontingenčních tabulek a funkcí popisné statistiky. Podrobnější statistickou analýzu jsme zpracovali ve spolupráci s RNDr. Michalem Svobodou z Institutu biostatistiky a analýz, s.r.o. v Brně. 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 (IQR). Laboratorní výsledky zánětlivých markerů při testu normality neodpovídaly Gaussovu normálnímu rozdělení. Rozdíl mezi skupinami byl tedy testován pomocí Mannova-Whitneyova testu. Pomocí Wilcoxa párového testu bylo potom testováno, zda je změna daného parametru od vstupního měření statisticky významná. Pro analýzu času do výskytu jednotlivých klinických cílových ukazatelů byla použita Kaplan-Meierova metoda se zhodnocením rozdílu mezi skupinami pomocí LogRank testu. Data byla cenzorována k datu výskytu klinické události či k poslednímu známému datu bez výskytu klinické události.

4.2. Observační studie

Data jsme zpracovali formou běžných a kontingenčních tabulek v programu Microsoft Excel s využitím funkcí popisné statistiky. Odhad výskytu klinických cílových ukazatelů jsme provedli pomocí Kaplan-Meierovy metody za využití software IBM SPSS Statistics.

5. Výsledky



Obrázek 9: *Selekce a kategorizace pacientů pro analýzu*

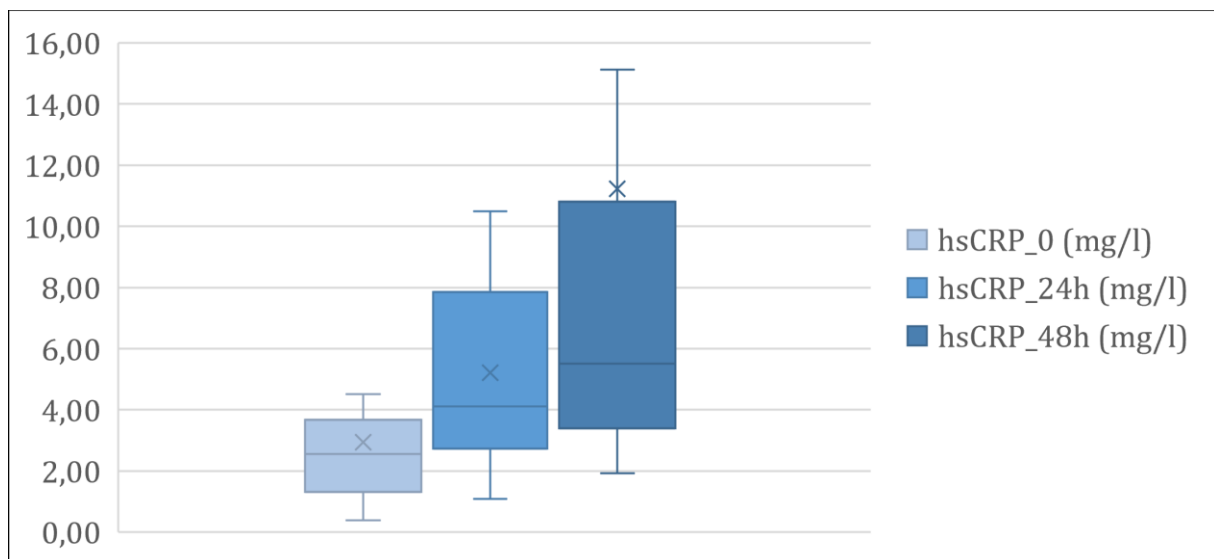
Obrázek 9 ukazuje přehledně počty pacientů v jednotlivých skupinách. Celkem jsme zánětlivou odpověď po implantaci stentů hodnotili podle představeného protokolu u 77 pacientů. Prvních 28 pacientů tvořilo Pilotní studii a hodnotili jsme, zda je přítomno statisticky významné zvýšení hladin zvolených zánětlivých markerů za 24 a 48h 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.

5.1. Pilotní studie

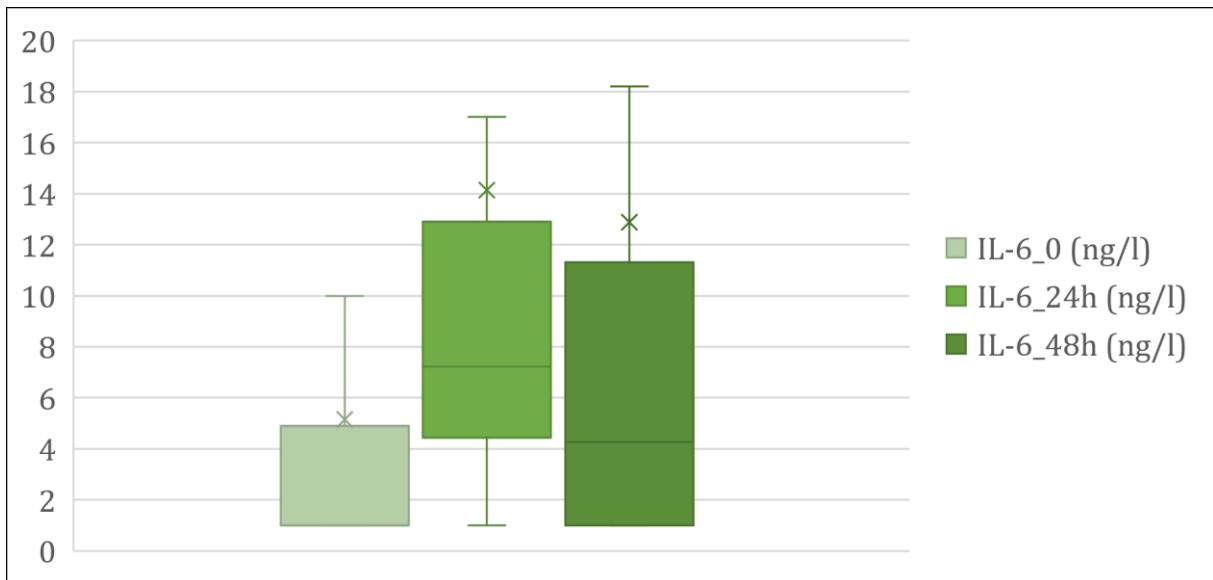
Zánětlivá odpověď po implantaci koronárních stentů (nerandomizovaná část)

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 4 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.

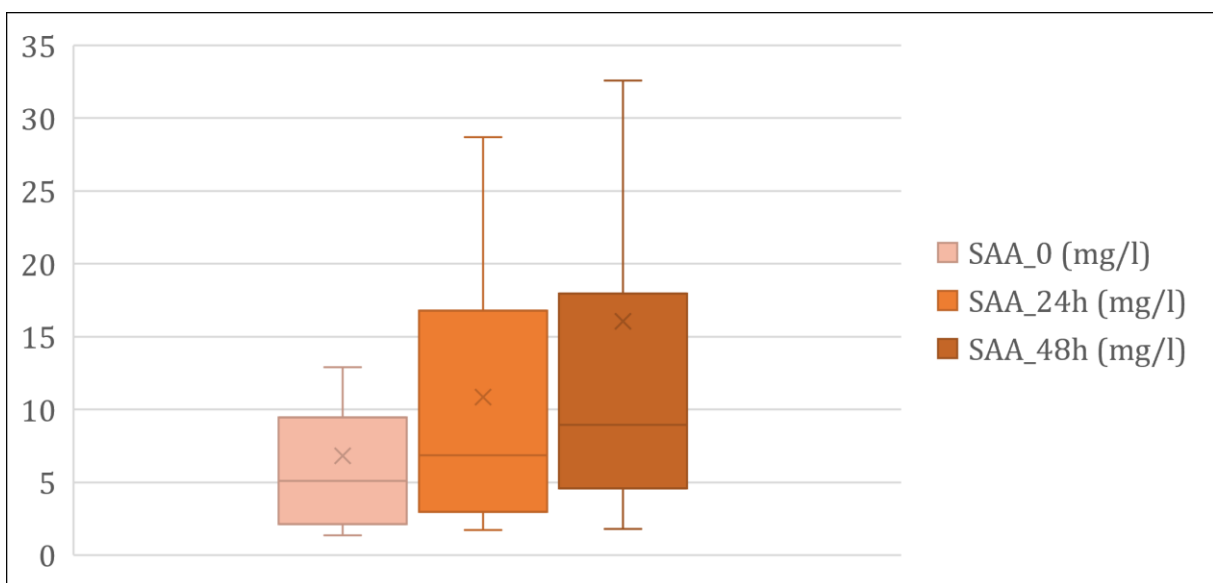
Pro Pilotní studii jsme vyvrátili nulovou hypotézu 1 (a-c).



Obrázek 10: Hodnoty hs-CRP v čase 0h, 24h, 48h v Pilotní studii (medián, IQR)



Obrázek 11: Hodnoty IL-6 v čase 0h, 24h, 48h v Pilotní studii (medián, IQR)



Obrázek 12: Hodnoty SAA v čase 0h, 24h, 48h v Pilotní studii (medián, IQR)

Tabulka 4: Hodnoty parametrů laboratorního vyšetření a srovnání oproti vstupní hodnotě u pacientů z Pilotní studie

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

5.2. 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 55. Z laboratorního hodnocení jsme vyřadili 4 pacienty, kteří ve vstupním odběru měli hodnotu hs-CRP vyšší než 10 mg/l. Shodou okolností všichni tito pacienti byli ze skupiny s BVS, takže laboratorní hodnocení se týká 23 pacientů ve skupině DES a 22 pacientů ve skupině BVS. U všech výsledků je uveden počet pacientů, u kterých byla hodnota získána. Klinické a demografické parametry jsme hodnotili u celého souboru.

5.2.1. Srovnání pacientů v Pilotní a Randomizované studii

V první části jsme srovnávali demografické údaje a laboratorní parametry mezi pacienty z Pilotní nerandomizované studie a vlastní Randomizované studie nezávisle na typu implantovaného stentu. Podle výsledků se subjekty mezi oběma studii z hlediska demografických údajů ani laboratorních výsledků významně nelišily.

Tabulka 5 ukazuje základní demografické údaje a výskyt rizikových faktorů ICHS ve studovaném souboru rozděleném na Pilotní a Randomizovanou část. Nejsou zde patrné rozdíly, jediným statisticky významně odlišným parametrem mezi skupinami byl body mass index (BMI). Pacienti z pilotní studie měli BMI vyjádřené mediánem o 2,9 nižší (26,5 vs. 29,4; $p = 0,037$).

Tabulka 5: Základní srovnání pacientů z Pilotní a Randomizované studie

	Celkem (N = 77)	Pilotní studie (N = 28)	Randomizovaná studie (N = 49)	p
Pohlaví – muž	57 (74,0 %)	20 (71,4 %)	37 (75,5 %)	0,789
Věk	66,0 (12,3)	70,0 (17,0)	64,5 (12,0)	0,193
BMI	28,5 (5,2)	26,5 (5,2)	29,4 (4,6)	0,037
Hypertenze	55 (72,4 %)	18 (66,7 %)	37 (75,5 %)	0,433
DM	23 (30,3 %)	10 (37,0 %)	13 (26,5 %)	0,435
Kouření	13 (17,1 %)	4 (14,8 %)	9 (18,4 %)	0,762
Rodinná anamnéza	29 (38,7 %)	12 (46,2 %)	17 (34,7 %)	0,455

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.

V Tabulkách 6 a 7 jsou zobrazeny výsledky sledovaných laboratorních parametrů a porovnání mezi pacienty v Pilotní a Randomizované studii. V Randomizované skupině jsme pozorovali u některých hodnot zánětlivých markerů mírnější vzestup v čase 24h a 48h po PCI oproti Pilotní skupině (Tabulka 6). Změny hodnot oproti výchozí hodnotě se mezi subjekty v Pilotní a Randomizované studii nelišily (Tabulka 7).

Tabulka 6: Laboratorní vyšetření v daném čase u pacientů z Pilotní a Randomizované studie

	Celkem (N=69) medián (IQR)	Pilotní studie (N=24) medián (IQR)	Randomizovaná studie (N=45) medián (IQR)	p
hs-CRP (mg/l)				
0h	2,8 (2,8)	2,6 (2,0)	3,0 (2,9)	0,990
24h	3,8 (5,2)	4,1 (4,6)	3,6 (4,7)	0,253
48h	4,3 (4,4)	5,2 (5,2)	3,5 (3,8)	0,029
IL6 (ng/l)				
0h	1,0 (2,6)	1,0 (3,9)	1,0 (2,1)	0,400
24h	4,6 (4,6)	7,2 (8,2)	4,1 (3,8)	0,001
48h	3,2 (5,0)	3,8 (9,1)	3,1 (3,7)	0,238
SAA (mg/l)				
0h	4,6 (5,2)	5,1 (6,7)	4,4 (3,8)	0,379
24h	6,3 (9,8)	6,9 (12,4)	5,6 (8,6)	0,695
48h	6,6 (9,6)	9,0 (15,9)	5,9 (8,2)	0,316
Ostatní parametry (0h)				
Glukóza (mmol/l)	5,6 (1,5)	5,9 (1,6)	5,4 (1,2)	0,015
Kreatinin (umol/l)	67,0 (24,5)	65,5 (29,0)	68,0 (20,5)	0,772
Cholesterol (mmol/l)	3,6 (1,5)	3,7 (1,7)	3,6 (1,2)	0,170
HDL (mmol/l)	1,0 (0,4)	1,1 (0,6)	1,0 (0,3)	0,970
LDL (mmol/l)	2,1 (1,0)	2,2 (1,2)	2,0 (0,8)	0,504
TAG (mmol/l)	1,1 (0,7)	1,1 (0,7)	1,1 (0,7)	0,777
Albumin (g/l)	35,0 (3,0)	35,5 (3,0)	35,0 (3,5)	0,337
Fibrinogen (g/l)	3,4 (1,2)	3,4 (1,5)	3,4 (1,2)	0,874

U celkem 8 pacientů (4 z Pilotní a 4 z Randomizované studie) nejsou hodnoty laboratorních testů analyzovány, neboť byla jejich vstupní hodnota hs-CRP > 10 mg/l.

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

Tabulka 7: Změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření oproti vstupní hodnotě u pacientů z Pilotní a Randomizované studie

	Celkem (N=68) medián (IQR)	Pilotní studie (N=24) medián (IQR)	Randomizovaná studie (N=44) medián (IQR)	p
Změna hsCRP (mg/l)				
Δ24h-0h	1,1 (3,0)	1,4 (3,5)	0,9 (2,4)	0,359
Δ48h-0h	1,5 (3,9)	2,6 (5,9)	1,0 (2,8)	0,070
Změna IL6 (ng/l)				
Δ24h-0h	2,6 (4,7)	3,6 (7,7)	2,2 (3,6)	0,071
Δ48h-0h	1,1 (2,5)	0,0 (2,8)	1,4 (2,4)	0,329
Změna SAA (mg/l)				
Δ24h-0h	1,2 (6,9)	0,6 (8,6)	1,7 (5,2)	0,517
Δ48h-0h	2,7 (7,3)	4,4 (11,6)	2,4 (3,5)	0,616

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

Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

5.2.2. Srovnání druhů stentů (DES vs. BVS) u randomizované skupiny pacientů (N = 49)

Ve druhé části hodnotíme už pouze pacienty z Randomizované studie v závislosti na typu stentu (DES či BVS), který jim byl na základě randomizace implantován.

Tabulka 8 představuje základní srovnání demografických údajů a rizikových faktorů u obou skupin. Žádný z parametrů se mezi skupinami významně neliší.

Tabulka 8: Základní srovnání pacientů ze skupin DES a BVS 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.

V Tabulce 9 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). Následující oddíl tabulky se týká lokalizace intervenované léze, její významnosti, kalibru tepny a technického provedení PCI včetně predilatace, postdilatace, typu použitých balónkových katetrů a počtu implantovaných stentů. V posledním oddíle tabulky je zobrazena relevantní farmakoterapie. 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 9: 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.

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

Tabulky 10-12 se věnují vlastním výsledkům laboratorních testů ve srovnání obou skupin.

V Tabulce 10 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.

Tabulka 10: 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.

Podrobněji výsledky zpracovávají Tabulky 11 a 12. 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 11: 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 12 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.

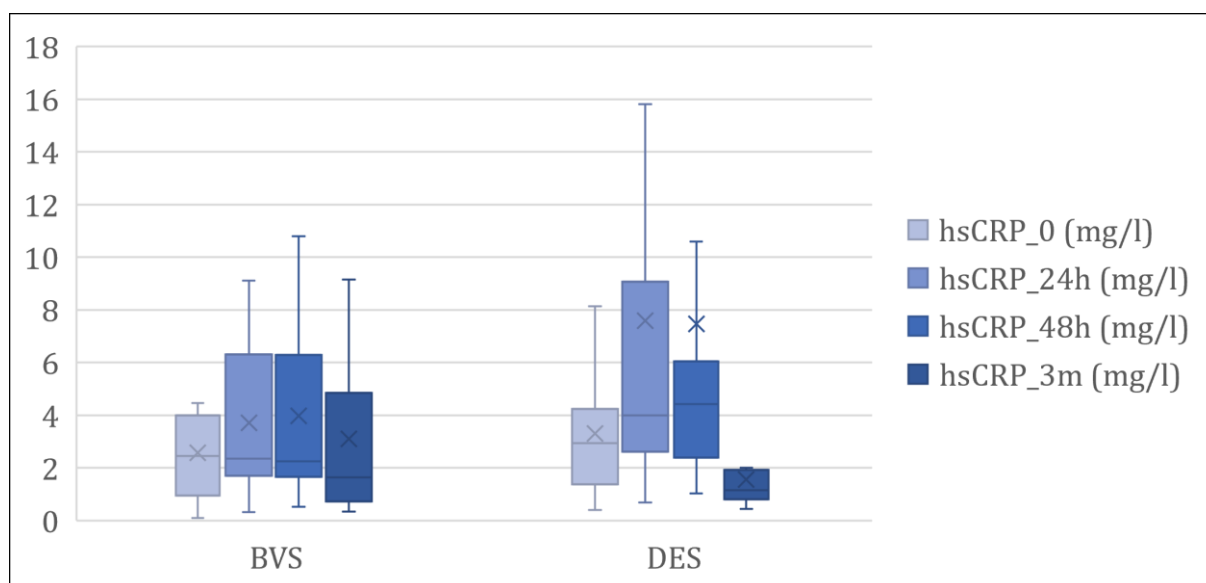
Tabulka 12: Změna hodnot parametrů laboratorního vyšetření mezi jednotlivými odběry u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

	Celkem N; medián (IQR)	DES N; medián (IQR)	BVS N; medián (IQR)	p
Změna CRP (mg/l)				
Δ24h-0h	N = 44; 0,9 (2,4)	N = 23; 0,9 (2,8)	N = 21; 0,9 (1,7)	0,378
Δ48h-0h	N = 44; 1,0 (2,8)	N = 23; 1,0 (3,3)	N = 21; 1,1 (2,2)	0,613
Δ3m-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)				
Δ24h-0h	N = 43; 2,2 (3,5)	N = 22; 1,8 (2,8)	N = 21; 2,6 (2,8)	0,228
Δ48h-0h	N = 43; 1,4 (2,5)	N = 23; 1,4 (2,7)	N = 20; 1,4 (2,4)	0,941
Δ3m-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)				
Δ24h-0h	N = 43; 1,7 (5,2)	N = 23; 1,7 (7,7)	N = 20; 1,4 (2,6)	0,519
Δ48h-0h	N = 42; 2,4 (3,5)	N = 23; 2,9 (7,4)	N = 19; 2,0 (2,5)	0,950
Δ3m-0h	N = 31; -0,2 (5,5)	N = 16; -1,2 (5,3)	N = 15; 0,6 (5,9)	0,060

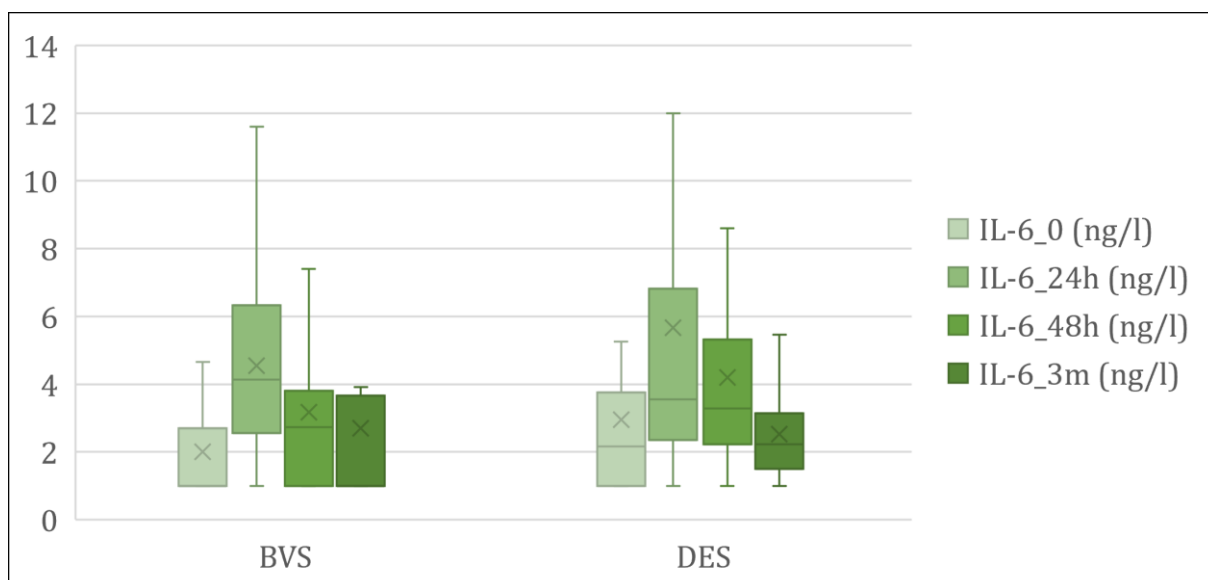
Spojité parametry jsou popsány validním N, mediánem a mezikvartilovým rozpětím.

Rozdíl mezi skupinami je testován pomocí Mannova-Whitneyova testu.

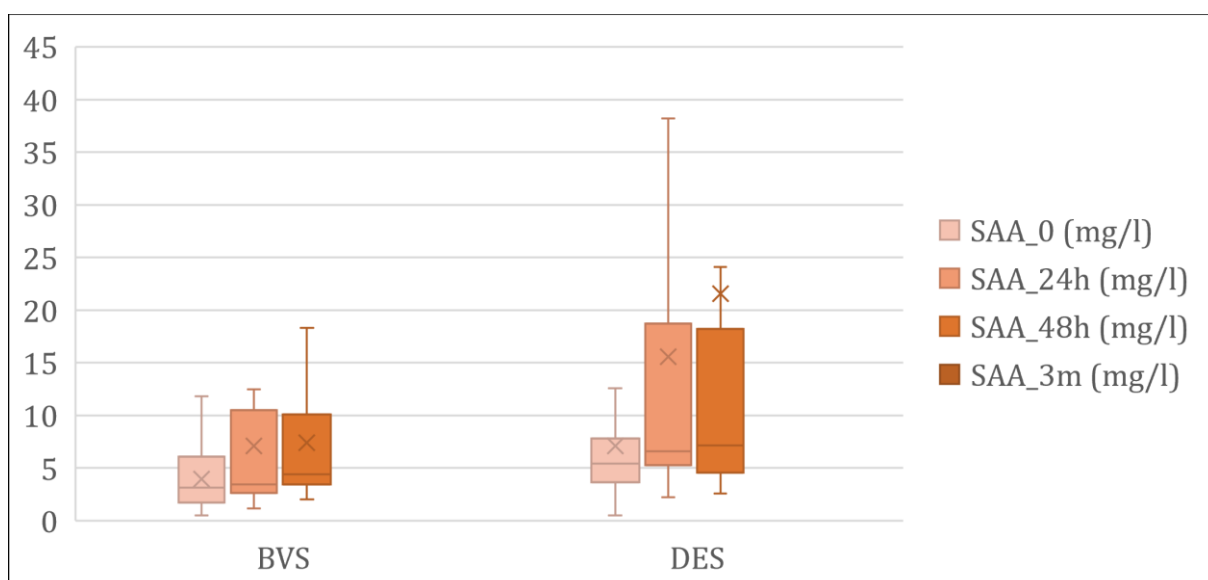
Obrázky 13-15 přehledně ukazují formou grafu srovnání vývoje hodnot hs-CRP, IL-6 a SAA v časech 0h, 24h, 48h a 3 měsíce u skupiny BVS a DES. Hodnoty jsou vyjádřené mediány a mezikvartilovým rozpětím.



Obrázek 13: Hodnoty hs-CRP v čase 0h, 24h, 48h a 3m podle typu stentu (medián, IQR)



Obrázek 14: Hodnoty IL-6 v čase 0h, 24h, 48h a 3m podle typu stentu (medián, IQR)



Obrázek 15: 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 (53) (Tabulka 2).

Jak je patrné z Tabulky 13, byl výskyt závažných klinických událostí raritní. Kompozitní cílový ukazatel POCE zahrnuje veškeré provedené revaskularizace, tedy i plánované. Z pohledu hodnocení bezpečnosti obou stentových platforem 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 13: 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.

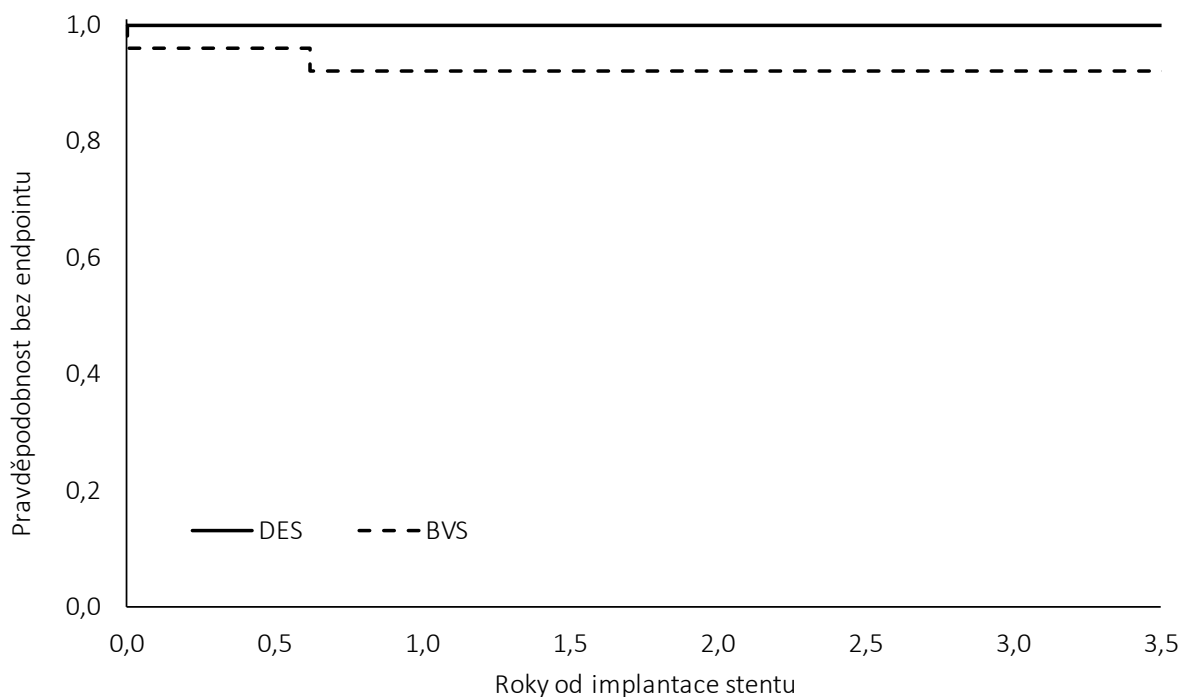
Následující Obrázky 16-18 vyjadřují za pomoci Kaplan-Meierových křivek postupně všechny tři klinické cílové ukazatele u obou studovaných skupin. Statistická významnost při využití LogRank testu nebyla mezi skupinami DES a BVS prokázána.

Tabulka 14: Časové rozdělení vzniku trombózy stentu/BVS (53)

Typ trombózy stentu/BVS	Čas
akutní	do 24 hodin
subakutní	do 30. dne
pozdní	do 1 roku
velmi pozdní	po 1 roce

Z grafu na Obrázku 16 je patrné časové rozložení zaznamenaných epizod trombózy stentu (v tomto případě výhradně trombózy BVS). Při standardním hodnocení časového odstupu výskytu této události od vlastního provedení PCI podle Academic Research Consortium

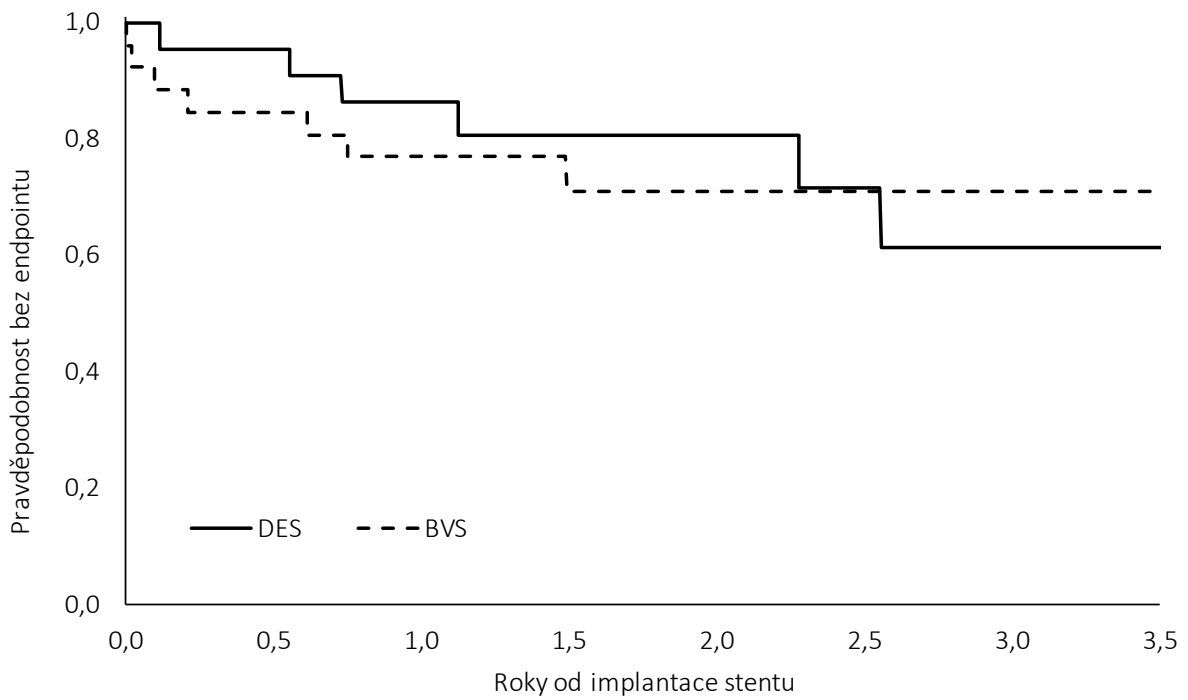
(53) (Tabulka 14) jsme zaznamenali jeden případ akutní trombózy (za klinického obrazu STEMI přední stěny při trombóze BVS v RIA) a jeden případ pozdní trombózy BVS (v tomto případě pod klinickým obrazem NSTEMI anterolaterálně při trombóze BVS v ramus diagonalis a nasedající významné stenóze RIA). Ve sledovaném období se u žádného z pacientů ze skupiny DES trombóza stentu či podezření na ni nevyskytlo.



	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

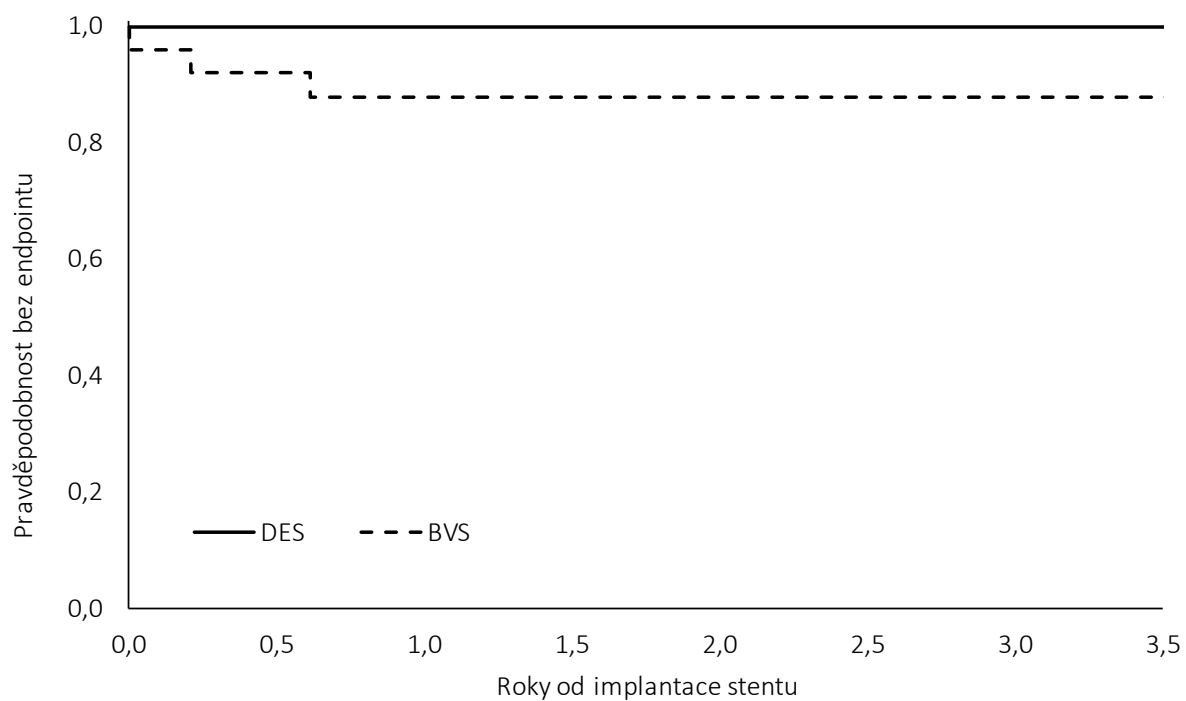
Obrázek 16: Analýza času do trombózy stentu/BVS u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)



	Roky od implantace					P*
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	
DES	0,955 (0,868-1,000)	0,864 (0,720-1,000)	0,806 (0,633-0,979)	0,806 (0,633-0,979)	0,614 (0,346-0,882)	0,853
BVS	0,846 (0,707-0,985)	0,769 (0,607-0,931)	0,710 (0,524-0,897)	0,710 (0,524-0,897)	0,710 (0,524-0,897)	

* LogRank test

Obrázek 17: Analýza času do POCE 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 18: Analýza času do DOCE u pacientů z Randomizované studie (srovnání DES a BVS)

5.3. Observační studie

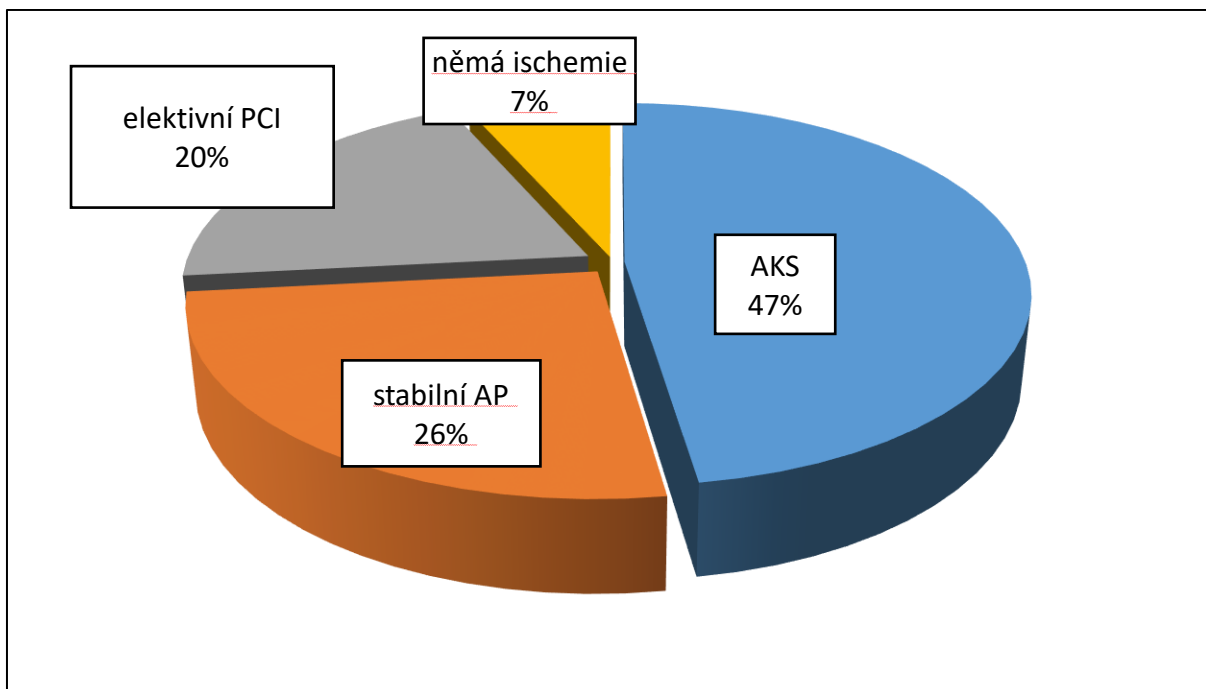
Klinické výsledky konsekutivních pacientů s implantovaným Absorb BVS (165)

5.3.1. Charakteristika souboru a implantační techniky

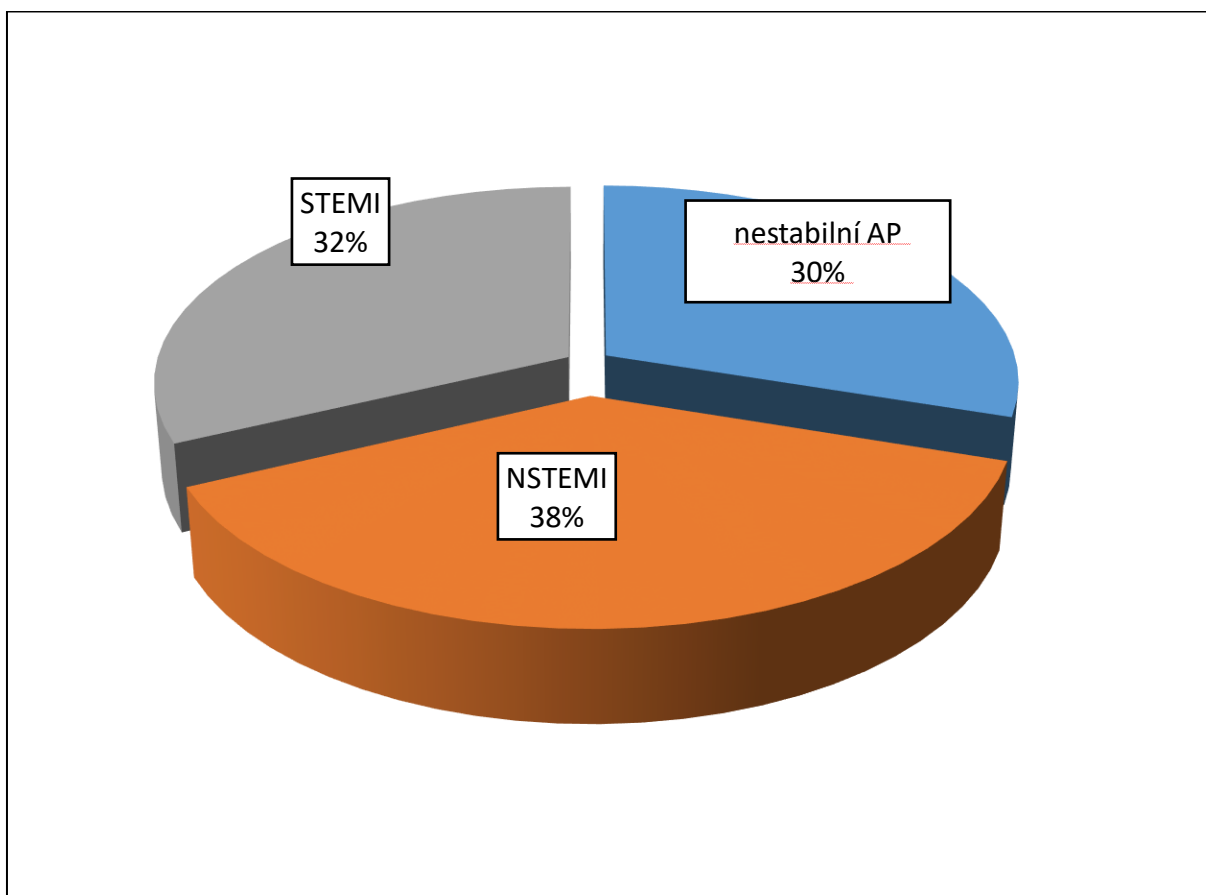
Soubor zahrnuje konsekutivní pacienty, kterým byl na našem pracovišti v období 9/2013 až 12/2015 implantován Absorb BVS. Při celkem 196 PCI (6,2 % všech PCI ve sledovaném období) bylo 178 pacientům implantováno 210 Absorb BVS. Minimální follow-up činil 16 měsíců s mediánem 772 dnů. Základní charakteristiku souboru ukazuje Tabulka 15, zastoupení akutního koronárního syndromu (AKS) jako indikace PCI činilo 47 % (Obrázek 19 a 20).

Tabulka 15: Základní charakteristika souboru

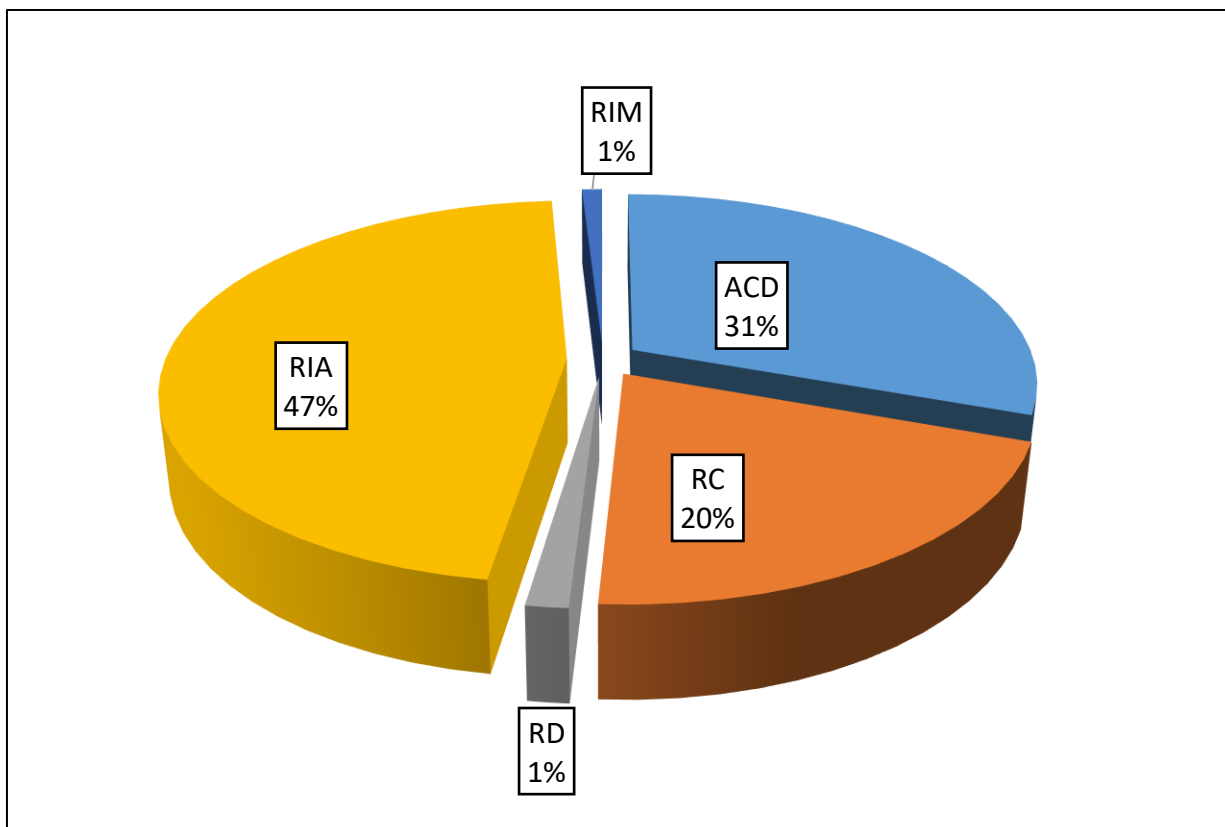
Charakteristika souboru (n=178)	
věk (medián)	63
muži	75,8 %
BMI	29,2
aktivní kouření	34,0 %
hypertenze	76,4 %
dyslipidémie	70,8 %
diabetes	27,0 %
předchozí IM	33,1 %
předchozí CMP	2,8 %
předchozí PCI	40,4 %
předchozí CABG	6,2 %



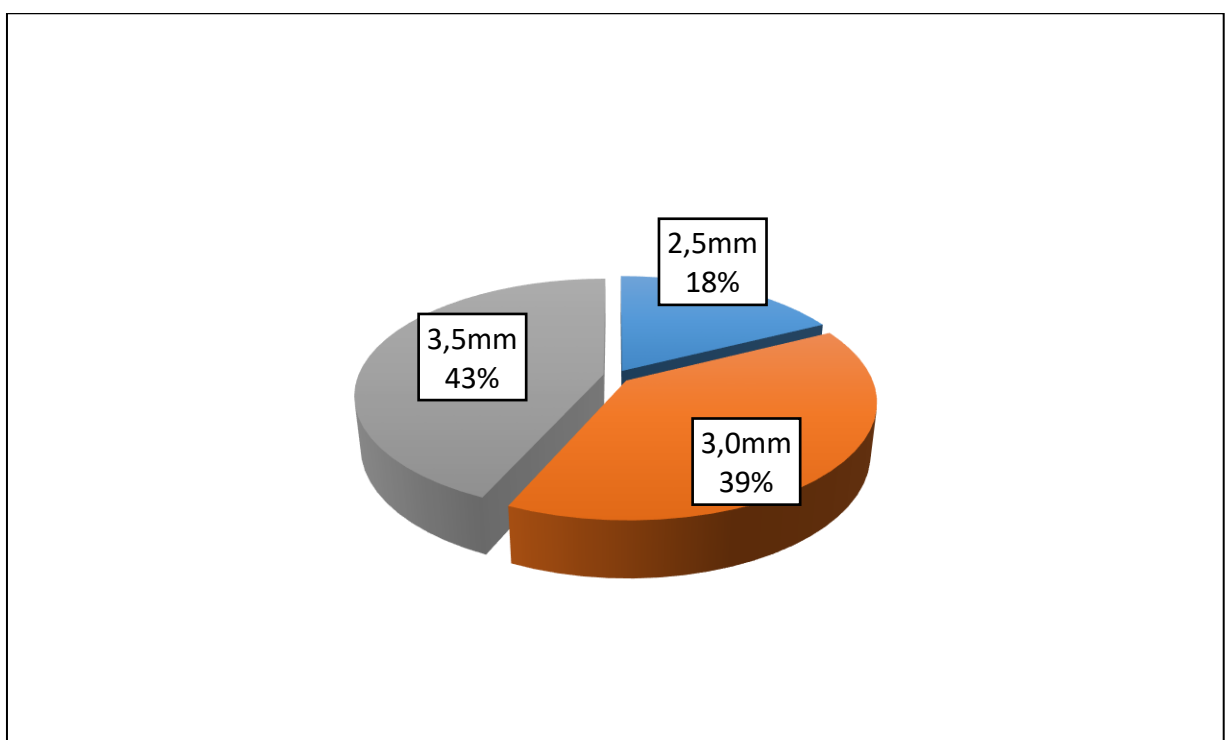
Obrázek 19: Indikace implantace Absorb BVS (AKS – akutní koronární syndrom)



Obrázek 20: Zastoupení forem akutního koronárního syndromu při implantaci Absorb BVS



Obrázek 21: *Intervenovaná koronární povodí*



Obrázek 22: *Zastoupení Absorb BVS podle průměru*

Podíl jednotlivých koronárních povodí a průměrů implantovaných Absorb BVS je znázorněn na Obrázcích 21 a 22.

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. IVUS byl využit u jednotlivých případů, OCT v době implantací nebylo na našem pracovišti dostupné. Duální protidestičková léčba byla doporučována standardně na 12 měsíců.

5.3.2. Klinické výsledky

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 2) 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 %).

POCE, tj. kompozitní cílový ukazatel orientovaný na pacienta, byl zjištěn v prvním roce u 40 ze 178 pacientů (22,5 %), pokud však nezahrneme elektivní PCI v rámci dokončení revaskularizace (tzv. „staged PCI“), sníží se tento počet na 14 pacientů (7,9 %).

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 u pacienta, u kterého se nám nepodařilo dohledat žádné podrobnosti o úmrtí. S akutní trombózou BVS jsme se setkali jedenkrát, se subakutní čtyřikrát (po dvou případech ve skupině jisté i pravděpodobné

trombózy), s pozdní ve dvou případech a velmi pozdní trombózu jsme zaznamenali jedenkrát.

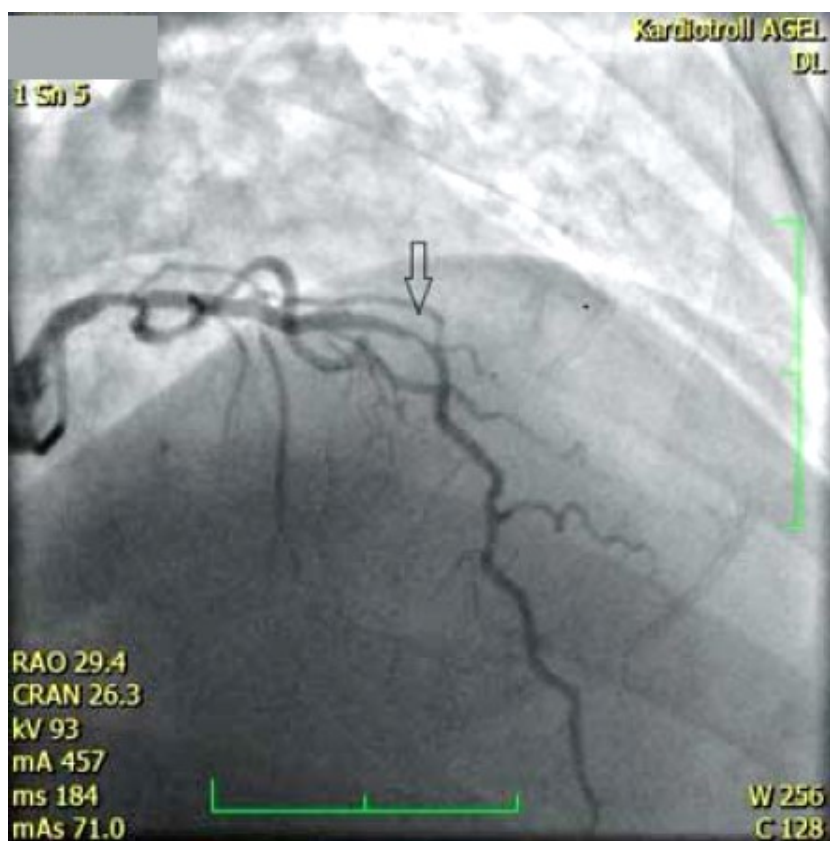
Celkem se tedy jistá a pravděpodobná trombóza BVS vyskytla v pěti případech do 30 dnů (2,8 %), sedmkrát do 12 měsíců (3,9 %), osmý je pak případ dosud jediné velmi pozdní trombózy po 525 dnech od PCI (Tabulka 16). Čtyři z těchto osmi nežádoucích událostí (50%) vyústily v úmrtí. V případě pravděpodobné 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 16: Časové rozložení případů trombózy BVS

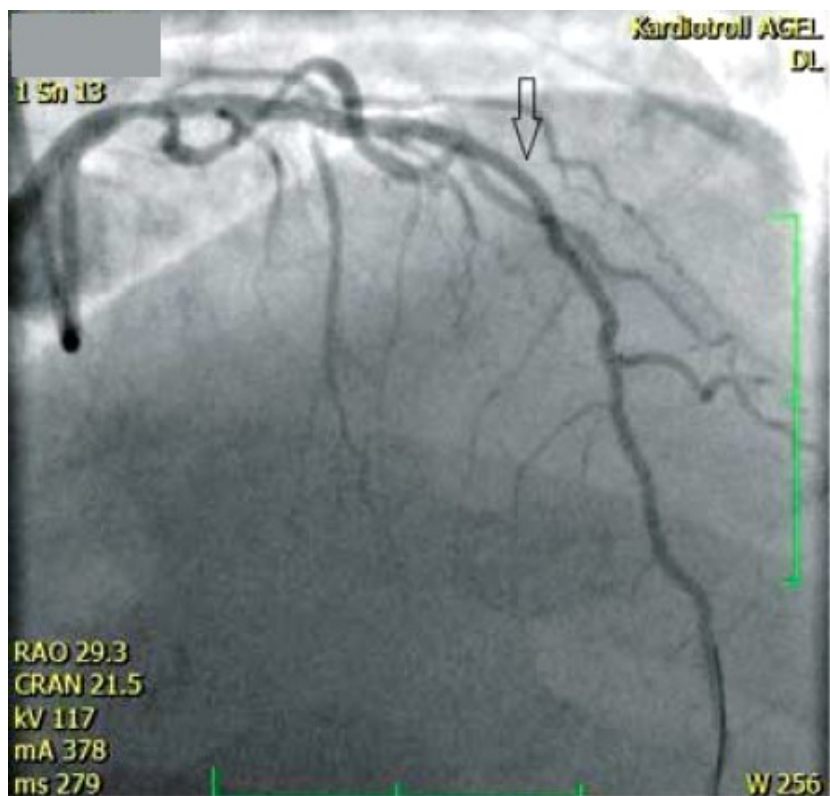
n=178	jistá	pravděpodobná	možná
akutní (do 24 h)	1	0	0
subakutní (do 30. dne)	2	2	0
pozdní (do 1 roku)	2	0	1
velmi pozdní (po 1 roce)	1	0	0
celkem	6	2	1

U všech pacientů s výskytem trombózy BVS byla provedena predilatace „semi-compliantním“ balonem, z toho dvakrát v poměru 1:1, šestkrát byl predilatační balon od 0,5-1 mm menší než následně implantovaný BVS. BVS byly implantovány u všech případů tlaky 16 atm. a vyššími. Postdilatace BVS byla u těchto pacientů provedena v 5 z 8 případů, vždy byl použit „non-compliant“ balon v poměru 1:1. Nebylo tedy prokázáno porušení protokolu implantace u pacientů s výskytem trombózy BVS a souvislost mezi technikou implantace a výskytem trombózy BVS jsme neprokázali.

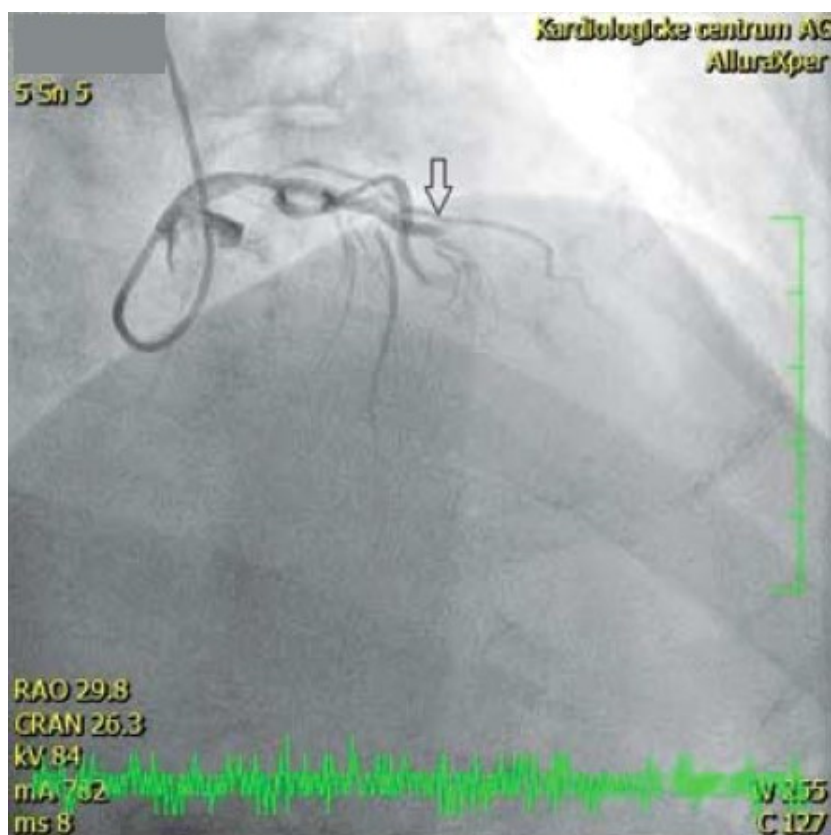
Jeden z případů velmi pozdní trombózy BVS jsme publikovali formou kazuistiky (166), obrazovou dokumentaci uvádíme na Obrázcích 23-25.



Obrázek 23: Stenóza středního RIA před implantací Absorb BVS



Obrázek 24: Střední úsek RIA po implantaci Absorb BVS



Obrázek 25: Angiografický obraz trombózy BVS (šipka)

Výskyt ostatních klinických cílových ukazatelů ukazuje Tabulka 17.

Tabulka 17: 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 %

6. 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.

6.1. Randomizovaná studie

Otázka souvislosti zánětu, aterosklerózy a intervencí v koronárním řečišti je v literatuře zkoumána již přes 20 let (167, 168). 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 (110). 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.

Montone se spolupracovníky se přehledným článkem z roku 2010 zamýšlí nad prediktivní hodnotou CRP. Vychází z dosavadních poznatků, že: 1) balónková dilatace a implantace stentu indukují lokální a systémovou zánětlivou odpověď, jejíž rozsah souvisí s výskytem klinických událostí a rizikem in-stent restenózy a 2) CRP jako marker systémového zánětu prokazatelně predikuje klinické výsledky po provedení balónkové dilatace či po implantaci BMS, ale jeho prognostická hodnota po implantaci DES je rozporuplná (169).

Tabulka 18 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. Dvě práce Parka et al. jako zástupci tohoto typu prací ukázaly lepší predikci výskytu MACE než in-stent restenózy či revaskularizaci cílové tepny (143, 144). V práci z roku 2009 (144) Parkův tým na souboru 2691 pacientů s mediánem sledování 3,9 roku prokázal přesvědčivý vztah mezi bazální hodnotou CRP a trombózou DES, úmrtím a IM, pro revaskularizaci cílové cévy (TVR) ale souvislost prokázána nebyla. V pozdější práci téhož autorského kolektivu byla prognostická role bazálních hladin CRP pro trombotické události potvrzena (170). Práce Ishiiho et al. (140) se zabývala výhradně populací

hemodialyzovaných pacientů, u kterých dle předešlých studií je známá významně vyšší incidence kardiovaskulární mortality (10-20x oproti obecné populaci). CRP byl významným prediktorem kardiovaskulárních příhod u této skupiny pacientů charakterizované perzistující stimulací imunitního systému s chronickou zánětlivou reakcí nízkého stupně, která může vést k akcelerované ateroskleróze (171, 172). Nověji 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 (173). 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 (difuzní) formou in-stent restenózy (174).

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 (176).

Gaspardone et al. o rok později provedli obdobné srovnání u 160 konsekutivních pacientů se stabilními formami ICHS s implantací BMS a tří typů DES (sirolimus uvolňující stenty – SES vs. paclitaxel uvolňující stenty – PES vs. dexamethason uvolňující stenty – DEX) (146). Hladiny CRP byly stanovovány před PCI a po 24 resp. 48 hodinách, pacienti podstoupili kontrolní koronarografii po 1 roce. Zatímco hodnoty CRP byly maximální po 48 hodinách a srovnatelné mezi všemi 4 skupinami, angiografický průkaz více než 50% restenózy byl významně vyšší ve skupině BMS a DEX oproti SES a PES. Postprocedurální vzestup byl významně vyšší u pacientů, kteří měli ve sledovaném období klinické příhody (IM, trombózu stentu, recidivu anginy pectoris) – 7,9 mg/l proti 3,7 mg/l u pacientů bez klinických příhod ($p < 0,001$). Pozitivní efekt SES a PES autoři na základě výsledků nepřisuzovali tlumení akutní systémové zánětlivé odpovědi ale spíše vyšší lokální odolnosti proti působení prozánětlivých mediátorů.

Tabulka 18: Prediktivní hodnota CRP po implantaci DES. Převzato od Montone et al. (169), 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	(144)
Niccoli et al.	2009	200	AKS, SAP	SES/PES	Neprokázána predikce MACE	(175)
Ishii et al.	2009	167	SAP na hemodialýze	SES	Prokázána predikce MACE a ISR	(140)
Park et al.	2007	1650	AKS, SAP	SES/PES	Prokázána predikce MACE, nikoli ISR	(143)
Karha et al.	2006	395	NSTE-AKS, SAP	SES	Prokázána predikce výskytu úmrtí a IM	(141)
Dibra et al.	2005	149	SAP	SES	Neprokázána predikce ISR	(139)
Palmerini et al.	2005	42	NSTE-AKS, SAP	SES/PES	Prokázána predikce úmrtí a úmrtí/IM	(142)
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	(147)
Gaspardone et al.	2006	121	SAP	SES/PES/DEX	Prokázána korelace mezi bazální a vrcholovou hodnotou CRP s výskytem MACE a ISR	(146)
Karha et al.	2006	395	NSTE-AKS, SAP	SES	Neprokázána predikce výskytu úmrtí a IM	(141)
Dibra et al.	2005	149	SAP	SES	Neprokázána predikce ISR pomocí velikosti změny hodnoty CRP	(139)
De la Torre-Hernandez et al.	2005	300	SAP	SES	Neprokázána predikce MACE	(145)
(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						

Randomizovaná čínská studie z roku 2009 pracovala s již prokazatelně horšími klinickými výsledky PES oproti SES. Randomizace se účastnili opět pacienti 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“) (177).

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) (178).

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; $p = 0,03$) (179).

Kang s kolektivem zkoumali vztah mezi zánětlivými markery a neointimální hyperplázií po implantaci DES. U 42 konsekutivních pacientů s implantací jediného DES pro stabilní anginu pectoris a de-novo stenózu byly stanoveny zánětlivé markery před PCI a 24h resp. 72h po PCI. Zatímco pro bazální hodnoty hs-CRP a výskyt neointimální hyperplázie při

vyšetření IVUS po 9 měsících nebyl zjištěn žádný vztah, pro hodnoty hs-CRP v čase 24h a 72h byla prokázána významná korelace (180). K podobným závěrům došel i Lee s kolektivem ve své práci s hodnocením výskytu neointimální hyperplázie pomocí OCT (181).

Autoři Korejského registru trombózy stentu publikovali práci zkoumající spojení mezi zánětlivou odpovědí vyjádřenou plazmatickými koncentracemi zánětlivých markerů (IL-6, MCP-1, TNF- α) a výskytem trombózy stentu. Byly srovnány tyto hladiny u skupiny pacientů s trombózou stentu a kontrolní skupinou na základě párového výběru (41 vs. 81 pacientů). Hladiny všech tří markerů byly ve skupině s trombózou stentu nevýznamně vyšší. Nejvyšší kvartil koncentrací IL-6 v této práci byl nezávislým prediktorem jak časně, tak pozdní trombózy stentu, což podle autorů naznačuje účast zánětlivých cytokinů v mechanismu této závažné kardiovaskulární příhody (182).

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 (183).

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 (184).

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 (185) 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.

6.2. 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 (186-188) i z vlastní klinické zkušenosti zvyklí u DES druhé generace.

6.2.1. 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 (55) 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 (165) 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 (189) a ABSORB III (68). 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 %; $p = 0,006$, klinicky indikovaná TLR: 6,2 % vs. 1,9 %; $p = 0,036$ 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, na základě jejíchž výsledků schválila FDA Absorb BVS GT1™ ke klinickému použití v USA, měla primární cílový ukazatel klinický, a to výskyt selhání cílové léze (target lesion failure – TLF) (Tabulka 2) 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), žádný statistický rozdíl nebyl v počtu kardiálních úmrtí nebo trombózy BVS, resp. DES (1,5 % vs 0,7 %; $p = 0,13$) (68). Dvouleté výsledky této studie, však ukázaly signifikantně vyšší počet TLF v případě Absorb BVS ve srovnání s DES Xience (11,0 % vs. 7,9 %, $p = 0,03$). Výsledek byl vedený zejména výskytem IM v povodí cílové tepny (7,3 vs. 4,9 %, $p = 0,04$). Výskyt trombózy BVS/DES nebyl po 2 letech statisticky významně rozdílný (1,9 % vs. 0,8 %, $p > 0,05$). Následná subanalýza prokázala, že tento výsledek byl způsoben implantací do malých tepen o referenčním diametru $< 2,25$ mm. Po vyřazení této podskupiny nebyl žádný statistický rozdíl v TLF (9,4 % u BVS vs. 7,0 % u DES) ani ve výskytu jisté/pravděpodobné trombózy BVS, resp. DES (1,3 % vs. 0,6 %). Rovněž subanalýza vlivu techniky implantace známá jako „PSP“ protokol (Předilatace, Stanovení adekvátní velikosti, vysokotlaká Postdilatace) ukázala, že při použití této techniky byl výskyt jisté/pravděpodobné trombózy BVS/DES srovnatelný. V této souvislosti FDA rozeslala dopis kardiologům, varující před nežádoucími účinky (MACE)

implantace Absorb BVS spojenými zejména s implantací BVS do malých tepen a doporučující rutinní užití techniky „PSP“.

Třileté výsledky studie ABSORB III byly publikovány v říjnu 2017 (190), 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. Multivariantní analýzou byly jako nezávislé prediktory tříletého vzniku primárního sledovaného ukazatele (TLF) a trombózy stentu identifikovány: implantace BVS, diabetes mellitus a léčba jedné či více lézí s referenčním průměrem cévy dle QCA <2,25 mm. Většina pacientů s trombózou stentu užívala dvojitou protidestičkovou léčbu. Třileté klinické výsledky shrnuje Tabulka 19.

Tabulka 19: Třileté klinické výsledky studie ABSORB III. Převzato od Kereiakese et al. (190) v úpravě dle Plívy (191)

	Absorb (n = 1 322)	Xience (n = 686)	Hazard ratio (95 % CI)	p
Všechna úmrtí, IM nebo revaskularizace	22,7 (296)	17,8 (120)	1,31 (1,06–1,62)	0,01
Srdeční smrt, všechny IM nebo klinicky indikovaná revaskularizace cílové tepny	17,7 (229)	12,8 (86)	1,41 (1,10–1,81)	0,006
Srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny nebo klinicky indikovaná revaskularizace cílové léze	13,4 (174)	10,4 (70)	1,31 (0,99–1,73)	0,06
Všechna úmrtí	3,1 (40)	3,4 (23)	0,90 (0,54–1,51)	0,7
Srdeční smrt	1,4 (18)	1,2 (8)	1,17 (0,51–2,69)	0,71
Všechny IM	10,2 (132)	7,6 (51)	1,36 (0,98–1,88)	0,06
IM v povodí cílové tepny	8,6 (112)	5,9 (40)	1,47 (1,02–2,11)	0,03
■ související s trombozou stentu	1,9 (25)	0,6 (4)	3,26 (1,13–9,35)	0,02
■ nesouvisející s trombozou stentu	6,8 (88)	5,3 (36)	1,28 (0,87–1,88)	0,21
Všechny revaskularizace cílové léze	7,3 (93)	5,9 (39)	1,25 (0,86–1,81)	0,25
Klinicky indikovaná revaskularizace cílové léze	7,2 (92)	5,9 (39)	1,23 (0,85–1,79)	0,27
■ související s trombozou stentu	2,2 (28)	0,7 (5)	2,92 (1,13–7,55)	0,02
■ nesouvisející s trombozou stentu	5,2 (66)	5,2 (34)	1,01 (0,67–1,53)	0,96
Klinicky indikovaná revaskularizace cílové tepny	11,6 (148)	7,7 (51)	1,54 (1,12–2,11)	0,08
Všechny revaskularizace	16,4 (210)	12,7 (85)	1,31 (1,02–1,68)	0,04
Trombózy stentu (jisté a pravděpodobné)	2,3 (30)	0,7 (5)	3,12 (1,21–8,05)	0,01

Jako další do diskuse přispěla randomizovaná studie AIDA (161), 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, nikoli pouze způsobené selháním v místě původní léze). 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 (akutní až velmi pozdní) či charakteristikách skupiny či technice implantace. Nepotvrdily se tak nálezy ze studie ABSORB III ani z observační studie Puricela et al. (192), podle kterých je výskyt trombózy BVS nižší při použití již výše zmiňovaného tzv. „PSP protokolu“. Naše data z observační studie v souladu se studií AIDA rovněž nepodporují hypotézu, že k trombóze BVS dochází při nedodržení tohoto implantačního protokolu.

Pouze částečné je zatím poznání příčin dokumentovaného vyššího výskytu trombózy Absorb BVS. Karanos (193) ve své práci popsal na základě vyšetření OCT u konkrétních případech trombózy BVS neúplné pokrytí léze, nedostatečné rozepjetí BVS a malapozici, tj. parametry související s implantací. Jako další možné příčiny jsou popisovány možná disrupce BVS, překryv BVS při použití více než jednoho. Tloušťka „strutů“ BVS Absorb 150 μ m je spojována s mikroalteracemi krevního proudu a možnou trombogenicitou obzvláště, jsou-li tyto „struty“ nedostatečně aponovány ke stěně tepny.

6.2.2. Metaanalýzy

Pokud nezávislé studie nejsou dostatečné k průkazu efektu dané intervence, mohou metaanalýzy zvýšit statistickou sílu porovnání typů léčby a nasměrovat tak klinická rozhodnutí.

První metaanalýzy zabývající se klinickými výsledky BVS byly publikovány v roce 2016.

Po vydání prvních třech velkých metaanalýz (51, 194, 195) si Capodanno ve svém editoriale o „překryvu“ těchto metaanalýz (196) pokládá otázku, zda do problematiky srovnání BVS vs. DES přinesly jasno či spíše zmatení. V obecné rovině tyto metaanalýzy pracovaly s různými studiemi případně registry, používaly různé definice cílových i různé statistické metody (Tabulka 20). Celkové vyznění rovněž nebylo jednoznačné.

Stone et al. shrnuli data ze studií ABSORB II, ABSORB III, ABSORB CHINA a ABSORB JAPAN na patientské úrovni a analyzovanými parametry byly jednorochní relativní výskyt POCE a DOCE (195). Žádný z těchto kompozitních klinických cílových ukazatelů se co do zastoupení mezi oběma skupinami nelišil. IM cílové tepny byl častější ve skupině BVS, ve které byl rovněž zaznamenán trend k vyššímu výskytu jisté/pravděpodobné trombózy stentu.

Cassese et al. ve své metaanalýze přidali ke studiím analyzovaným Stonem ještě randomizované studie EVERBIO II a TROFI II (194). Primárním cílovým ukazatelem byla TLR, primárním bezpečnostním cílovým ukazatelem byla jistá/pravděpodobná trombóza stentu, medián sledování byl 12 měsíců. Výskyt TLR se mezi skupinami nelišil, pacienti s BVS však měli větší riziko trombózy stentu, obzvláště pak v prvním měsíci po PCI (OR: 3,11; 95% CI: 1,24–7,82; P = 0,02).

Lipinski s kolektivem zahrnul do metaanalýzy na studijní úrovni data z randomizovaných studií ABSORB II a TROFI II a dále nerandomizovaná srovnání. Celkem hodnotil klinický průběh u 10510 pacientů, z nichž 8351 bylo léčeno BVS a 2159 DES (51). Cílovým ukazatelem bylo relativní riziko výskytu trombózy stentu při nejdelším dokumentovaném follow-up i výskyt klinických událostí jako úmrtí, IM a MACE. Pacienti s BVS byli více ohroženi trombózou stentu a IM. Výskyt MACE ani úmrtí z kardiovaskulárních příčin se mezi oběma skupinami nelišil, v BVS skupině pak byl zaznamenán trend k nižší mortalitě z jakékoli příčiny.

Zatímco Stone v pozitivně laděném závěru své metaanalýzy uvádí, že BVS nevedl oproti DES k rozdílnému výskytu kompozitních cílových ukazatelů (DOCE i POCE) při ročním sledování (195), Lipinski vyznívá na stejném místě o poznání skeptičtěji a uzavírá, že implantace BVS ve srovnání s DES představuje zvýšené riziko trombózy stentu a IM (51).

Tabulka 20: Metaanalýzy srovnání BVS a EES. Tučně vyznačeny statisticky významné rozdíly. RCT – randomizovaná studie, OS – observační studie, NA – údaj nedostupný, ostatní zkratky – viz Tabulku 1. Převzato od Capodanno et al. (196), upraveno.

Charakteristika práce	Stone et al. (195)	Lipinski et al. (51)	Cassese et al. (194)
Počet pacientů	3389	10510	3738
Počet studií	4 RCT	2 RCT, 7 OS	6 RCT
Follow-up	1 rok	6 měsíců (průměr)	1 rok (medián)
DOCE (TLF)	1,22 (0,91–1,64)	NA	1,20 (0,90–1,60)
POCE	1,09 (0,89–1,34)	NA	NA
Smrt z jakékoli příčiny	1,12 (0,47–2,69)	0,40 (0,15–1,06)	0,95 (0,45–2,00)
Infarkt myokardu	1,34 (0,97–1,85)	2,06 (1,31–2,22)	1,36 (0,98–1,89)
Infarkt myokardu cílové tepny	1,45 (1,02–2,07)	NA	NA
Revaskularizace cílové léze (TLR)	NA	0,77 (0,48–1,25)	0,97 (0,66–1,43)
Jistá/pravděpodobná trombóza	2,09 (0,92–4,75)	2,06 (1,07–3,98)	1,99 (1,00–3,98)

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.

Tabulka 21: Počet publikovaných metaanalýz Absorb BVS vs. EES dle PubMed

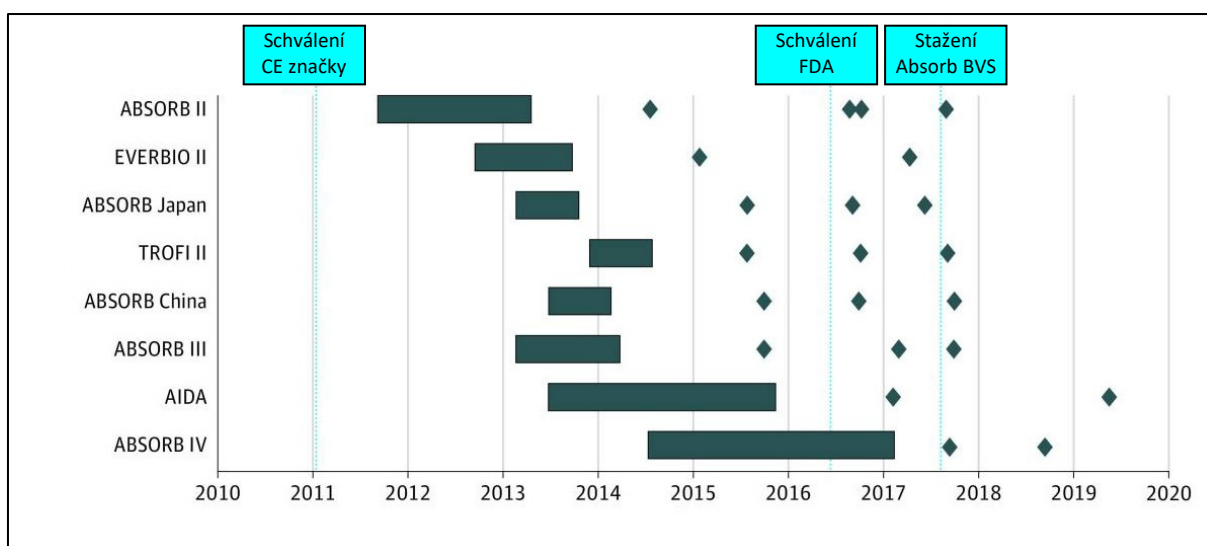
Rok	Počet publikovaných metaanalýz
2016	9
2017	11
2018	5
2019	4
2020	4

Počínaje Lipinskiho metaanalýzou (194) naprostá většina dalších metaanalýz dokumentovala horší klinické výsledky u Absorb BVS v porovnání s EES (197-219). Collet et al. (201) 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. Jediným faktorem spojeným s vyšším rizikem trombózy BVS byla reziduální stenóza BVS po implantaci.

V žádné z publikovaných metaanalýz nebyly klinické výsledky Absorb BVS lepší, pouze ojedinele byly některé parametry mezi Absorb BVS a EES srovnatelné. Konkrétně se to týkalo klinických výsledků po 3. roce od implantace, kdy podle práce Stonea et. al (215) a Goela et al. (204) nebyl rozdíl mezi výsledky v obou skupinách po této době. Felix et al. ve své metaanalýze z roku 2018 (203) 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. Tato data jistě neopodstatňují další použití této technologie, poskytují však cenné informace pro další preklinický vývoj.

V zatím poslední publikované metaanalýze na toto téma z roku 2020 od Siontise et al. (214) 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 26).



Obrázek 26: Randomizované studie porovnávající 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. (214), 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 22) 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 (68), 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 (190) 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). Je třeba dodat, že tato data byla hodnocena retrospektivně, autoři se však v diskusi zamýšlejí nad důležitostí včasného zachycení signálů o snížené bezpečnosti určitého zkoumaného přístupu a navrhuje pro tento typ zkoumání prospektivně navrženou kumulativní metaanalýzu s vědomím, že falešná pozitivita pro testy významnosti na konvenční hladině P < 0,05 je v těchto scénářích typicky příliš vysoká a je třeba se vyvarovat unáhlených interpretací o statistické významnosti (220, 221).

Tabulka 22: 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. (214).

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.

Je třeba zmínit i novou verzi dokumentu pro Academic Research Consortium pro standardizované definice cílových ukazatelů pro koronární intervence, která byla publikována v roce 2018 (222) a lehce upravuje některé definice z námi používané a v době provádění studie platné verze z roku 2007 (53).

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 (223) 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.

6.3. Shrnutí

- V souhrnu se nám díky provedení Randomizované i Observační studie podařilo získat vlastní data a zkušenosti s použitím technologie Absorb 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.
- Neprokázali 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.

7. 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 Randomizované studii nebyl dostatečný k hodnocení výskytu klinických událostí. Z tohoto důvodu jsme provedli a publikovali **Observační studii** (165), 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 z 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 (162, 164) 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 Randomizované i Observační studie je největším tuzemských zdrojem klinických informací o vstřebatelných stentech. Bezpečnost pacienta jako primární hledisko na základě literárních i našich vlastních dat vyznívá jednoznačně ve prospěch osvědčené technologie metalických lékových stentů.

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.

Seznam citací použité literatury

1. Widimský P, Buděšínský T, Voráč D, Groch L, Želízko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24(1):94-104.
2. Widimský P, Groch L, Želízko M, Aschermann M, Bednář F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. *The PRAGUE study. Eur Heart J.* 2000;21(10):823-31.
3. 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.
4. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AH, Webber BJ, Whitlock RM, Webster MW. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty: a 5-year quantitative angiographic study. *Circulation.* 1997;96(2):468-74.
5. 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.
6. 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.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6.
8. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med.* 1991;324(1):13-7.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation.* 2009;120(5):391-9.
13. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007;115(18):2435-41.

14. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202.
15. Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, Parviz Y, Morton AC, Grech ED, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. *EuroIntervention.* 2013;9(1):62-9.
16. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1940-8.
17. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1663-74.
18. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(2):70-4.
19. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J.* 2012;33(1):16-25b.
20. Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Garg S, Regar E, De Bruyne B, et al. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1190-8.
21. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, Garg S, Onuma Y, Gogas BD, et al. A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Eur Heart J.* 2011;32(3):294-304.
22. Gyongyosi M, Yang P, Khorsand A, Glogar D. Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor Stent Study Group and European Paragon Stent Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1580-9.
23. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, van Beusekom HM, Andhyiswara I, Serruys PW, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *J Biomech.* 2000;33(10):1287-95.
24. Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *J Biomech.* 2003;36(5):631-43.
25. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet.* 2008;371(9616):899-907.
26. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation.* 2010;122(22):2301-12.
27. Okamura T, Serruys PW, Regar E. Cardiovascular flashlight. The fate of bioresorbable struts located at a side branch ostium: serial three-dimensional optical coherence tomography assessment. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2179.
28. Eggebrecht H, Rodermann J, Hunold P, Schmermund A, Bose D, Haude M, et al. Images in cardiovascular medicine. Novel magnetic resonance-compatible coronary stent: the absorbable magnesium-alloy stent. *Circulation.* 2005;112(18):e303-4.

29. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373(9667):897-910.
30. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779-97.
31. van der Giessen WJ, Slager CJ, van Beusekom HM, van Ingen Schenau DS, Huijts RA, Schuurbijs JC, et al. Development of a polymer endovascular prosthesis and its implantation in porcine arteries. *J Interv Cardiol*. 1992;5(3):175-85.
32. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102(4):399-404.
33. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, Miyata K, Higo T, Tanaka E, et al. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):780-6.
34. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122(22):2288-300.
35. Ielasi A, Tespili M. Current and future perspectives on drug-eluting bioresorbable coronary scaffolds. *Future Cardiol*. 2014;10(3):409-20.
36. Jabara R, Pendyala L, Geva S, Chen J, Chronos N, Robinson K. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F58-64.
37. Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV, Silva RC, Onuma Y, Yilmaz M, et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:38.
38. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3332-42.
39. Lesiak M, Araszkiwicz A. "Leaving nothing behind": is the bioresorbable vascular scaffold a new hope for patients with coronary artery disease? *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2014;10(4):283-8.
40. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):791-801.
41. Testa L, Latib A, Montone RA, Colombo A, Bedogni F. Coronary Bioresorbable Vascular Scaffold Use in the Treatment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7).
42. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2541-51.
43. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabate M. Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. *Med Devices (Auckl)*. 2016;9:185-98.
44. Everaert B, Felix C, Koolen J, den Heijer P, Henriques J, Wykrzykowska J, et al. Appropriate use of bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary

interventions: a recommendation from experienced users : A position statement on the use of bioresorbable vascular scaffolds in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2015;23(3):161-5.

45. Rzeszutko L, Depukat R, Dudek D. Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS - scientific evidence and methods of implantation. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2013;9(1):22-30.

46. Miyazaki T, Latib A, Ruparelia N, Kawamoto H, Sato K, Figini F, et al. The use of a scoring balloon for optimal lesion preparation prior to bioresorbable scaffold implantation: a comparison with conventional balloon predilatation. *EuroIntervention*. 2016;11(14):e1580-8.

47. Abellas-Sequeiros RA, Ocaranza-Sanchez R, Galvao Braga C, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Otero D, Cid-Alvarez B, et al. "Assessment of effectiveness and security in high pressure postdilatation of bioresorbable vascular scaffolds during percutaneous coronary intervention. Study in a contemporary, non-selected cohort of Spanish patients". *Int J Cardiol*. 2016;219:264-70.

48. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, Webster MW, White J. Absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in coronary bifurcations: a bench study of deployment, side branch dilatation and post-dilatation strategies. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1169-77.

49. Dzavik V, Colombo A. The absorb bioresorbable vascular scaffold in coronary bifurcations: insights from bench testing. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):81-8.

50. Capranzano P, Gargiulo G, Capodanno D, Longo G, Tamburino C, Ohno Y, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions with bioresorbable vascular scaffolds. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62(3):229-34.

51. 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.

52. Lu C, Fillion KB, Eisenberg MJ. The Safety and Efficacy of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):48-55.

53. 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.

54. Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Christiansen E, et al. A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):766-76.

55. 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.

56. Kočka V, Malý M, Toušek P, Buděšínský T, Lisa L, Prodanov P, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart J*. 2014;35(12):787-94.

57. Cortese B, Ielasi A, Romagnoli E, Varricchio A, Cuculo A, Loi B, et al. Clinical Comparison With Short-Term Follow-Up of Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Stent in Primary Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):705-10.

58. Gori T, Schulz E, Hink U, Wenzel P, Post F, Jabs A, et al. Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2014;9(9):1036-41.

59. Wiebe J, Mollmann H, Most A, Dorr O, Weipert K, Rixe J, et al. Short-term outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):141-8.
60. Costopoulos C, Crowson MC, Brown AJ, Braganza DM, Bennett MR, Hoole SP, et al. Mid-term clinical outcomes of ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation in a real-world population: A single-center experience. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(8):461-4.
61. Robaei D, Back L, Ooi SY, Pitney M, Jepson N. Twelve-Month Outcomes With a Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold: Results of the ESHC-BVS Registry at Two Australian Centers. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(8):316-22.
62. Wohrle J, Naber C, Schmitz T, Schwencke C, Frey N, Butter C, et al. Beyond the early stages: insights from the ASSURE registry on bioresorbable vascular scaffolds. *EuroIntervention.* 2015;11(2):149-56.
63. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):189-97.
64. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, Miyazaki T, Sato K, Figini F, et al. Comparison of early clinical outcomes between ABSORB bioresorbable vascular scaffold and everolimus-eluting stent implantation in a real-world population. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(1):E10-5.
65. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ, Chevalier B, Patel TM, Seth A, et al. 1-year clinical outcomes of diabetic patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: a pooled analysis of the ABSORB and the SPIRIT trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):482-93.
66. Sato K, Latib A, Panoulas VF, Kawamoto H, Naganuma T, Miyazaki T, et al. Procedural feasibility and clinical outcomes in propensity-matched patients treated with bioresorbable scaffolds vs new-generation drug-eluting stents. *Can J Cardiol.* 2015;31(3):328-34.
67. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9962):43-54.
68. 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.
69. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2298-309.
70. Sabate M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J.* 2016;37(3):229-40.

71. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabate M. Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute coronary syndromes: clinical evidence, tips and tricks. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2015;11(3):161-9.
72. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):89-99.
73. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, et al. Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):565-74.
74. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007;369(9576):1869-75.
75. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Vermeersch P, et al. Safety and performance of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention*. 2016;12(2):e160-6.
76. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):607-17; discussion 18-9.
77. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J*. 2016;37(35):2701-9.
78. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol*. 2009;53(3):317-33.
79. 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.
80. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):5-18.
81. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000;247(3):349-58.
82. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(10):1018-31.
83. Gong KW, Zhu GY, Wang LH, Tang CS. Effect of active oxygen species on intimal proliferation in rat aorta after arterial injury. *J Vasc Res*. 1996;33(1):42-6.
84. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*. 1991;84(3):1420-5.
85. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252(4):283-94.
86. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):842-51.
87. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2(2):275-81.

88. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, Cai Y, Tripathi S, Wang XP, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol.* 1997;150(5):1687-99.
89. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1 Suppl):I19-32.
90. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989;320(14):915-24.
91. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest.* 1989;84(4):1086-95.
92. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J.* 1992;6(8):2591-9.
93. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91(11):2844-50.
94. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
95. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47.
96. Gaspardone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am J Cardiol.* 2005;96(12A):65L-70L.
97. 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.
98. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):353-63.
99. Rogers C, Welt FG, Karnovsky MJ, Edelman ER. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(10):1312-8.
100. Welt FG, Tso C, Edelman ER, Kjelsberg MA, Paolini JF, Seifert P, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003;8(1):1-7.
101. Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fukazawa H, Kurosaki K, et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart.* 2000;84(1):83-7.
102. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(10):1057-66.
103. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation.* 2000;102(14):1697-702.
104. 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.
105. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(11):1769-76.
106. Agema WR, Jukema JW, Pimstone SN, Kastelein JJ. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy. *Eur Heart J.* 2001;22(22):2058-74.

107. Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2168-73.
108. Monraats PS, Pires NM, Agema WR, Zwinderman AH, Schepers A, de Maat MP, et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2005;112(16):2417-25.
109. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E, Camilla T, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation.* 1998;97(2):147-54.
110. Mazin I, Paul G, Asher E. Neoatherosclerosis - From basic concept to clinical implication. *Thromb Res.* 2019;178:12-6.
111. 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.
112. 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.
113. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25(19):1679-87.
114. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
115. Crown J, O'Leary M. The taxanes: an update. *Lancet.* 2000;355(9210):1176-8.
116. Kresl JJ, Potempa LA, Anderson BE. Conversion of native oligomeric to a modified monomeric form of human C-reactive protein. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(12):1415-26.
117. Potempa LA, Maldonado BA, Laurent P, Zemel ES, Gewurz H. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium. *Mol Immunol.* 1983;20(11):1165-75.
118. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108(16):1930-2.
119. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
120. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001;158(3):1039-51.
121. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999;99(7):855-60.
122. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349(9050):462-6.
123. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331(7):417-24.
124. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9.

125. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
126. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98(9):839-44.
127. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
128. Pepys MB. C-reactive protein is neither a marker nor a mediator of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(5):234-5.
129. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;259:75-82.
130. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):15-26.
131. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;145(2):375-9.
132. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(9):1386-92.
133. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(10):2348-54.
134. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(20):13043-8.
135. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation.* 2002;105(17):2019-23.
136. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 2006;113(17):2135-50; discussion 50.
137. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):839-46.
138. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, Liuzzo G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008;9(3):156-65.
139. Dibra A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Schühlen 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.

140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2).
149. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101(12):1372-8.
150. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-72.
151. Ozdemir O, Gundogdu F, Karakelleoglu S, Sevimli S, Pirim I, Acikel M, et al. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis*. 2008;19(1):15-9.
152. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-13.
153. Kefer JM, Galanti LM, Hanet CE. Time course of transcatheter interleukin-6 release after coronary stenting for stable angina. *Heart*. 2004;90(8):943-4.
154. Taguchi I, Yoneda S, Abe S, Toyoda S, Nasuno T, Nishino S, et al. The late-phase inflammatory response after drug-eluting stent implantation. *Heart Vessels*. 2014;29(2):213-9.
155. Sack GH, Jr. Serum Amyloid A (SAA) Proteins. *Subcell Biochem*. 2020;94:421-36.

156. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(2):358-62.
157. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(6):726-32.
158. Harb TS, Zareba W, Moss AJ, Ridker PM, Marder VJ, Rifai N, et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89(2):216-21.
159. Horáková L. Vybrané imunitní parametry v průběhu akutního infarktu myokardu. Hradec Králové: Univerzita Karlova; 2016.
160. Kand'ár R, Mužáková V, Čegan A. Highly specific, simple and rapid method for the determination of malondialdehyde in blood using high-performance liquid chromatography. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(10):1032-5.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Bujdák J, Varvařovský I, Novotný V, Matějka J. Velmi pozdní trombóza v biodegradabilním stentu - kazuistika. *Interv Akut Kardiol.* 2017;16(3):113-5.
167. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
168. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
169. 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.
170. Park DW, Lee SW, Yun SC, Song HG, Ahn JM, Lee JY, et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2630-9.
171. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216-33.
172. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.

173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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).
180. Kang WC, Il Moon C, Lee K, Han SH, Suh SY, Moon J, et al. Comparison of inflammatory markers for the prediction of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):526-32.
181. Lee SY, Hong MK, Mintz GS, Shin DH, Kim JS, Kim BK, et al. Temporal course of neointimal hyperplasia following drug-eluting stent implantation: a serial follow-up optical coherence tomography analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(6):1003-11.
182. Hwang SJ, Park KW, Kwon DA, Kang HJ, Koo BK, Chae IH, et al. High plasma interleukin-6 is associated with drug-eluting stent thrombosis: possible role of inflammatory cytokines in the development of stent thrombosis from the Korea Stent Thrombosis Registry. *Circ J*. 2011;75(6):1350-7.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.

188. 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.

189. 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.

190. 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.

191. Plíva M. Třileté klinické výsledky studie ABSORB III. *Interv Akut Kardiolog*. 2018;17(1):42-3.

192. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):921-31.

193. Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N, Felix C, Daemen J, Autar A, et al. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5).

194. 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.

195. Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10025):1277-89.

196. Capodanno D. Overlapping meta-analyses of bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting stents: bringing clarity or confusion? *J Thorac Dis*. 2016;8(7):1366-70.

197. 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.

198. 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.

199. 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.

200. 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.

201. 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.

202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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).
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.

216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Ioannidis JPA. The Proposal to Lower P Value Thresholds to .005. *Jama.* 2018;319(14):1429-30.
221. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *Bmj.* 2001;322(7280):226-31.
222. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018;137(24):2635-50.
223. 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.