UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Patofyziologie a klinické důsledky koronární trombózy po implantaci potahovaných stentů u nemocných s manifestní aterosklerózou.

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program v biomedicíně
Obor *Fyziologie a patofyziologie člověka*

MUDr. Jozef Jakabčin

Praha 2012
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu v biomedicíně oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka na 3. Lékařské fakulty UK v Praze.

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Období zpracovaní disertační práce: šk.r. 2005/2006 – 2011/2012

Školicí pracoviště:

Kardiologická klinika Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

a III. Interní klinika – Kardiologická klinika,

Kardiocentrum FNKV Praha

Autor: MUDr. Jozef Jakabčin,

Klinika kardiologie Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

Školitel: Doc. MUDr. Pavel Červinka, PhD, FESC, FSCAI

Klinika kardiologie Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a.s.

Školitel a konzultant:

Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC (do šk.r. 2006/07)

III. Interní klinika – Kardiologická klinika, Kardiocentrum FNKV Praha

Obsah

1. Souhrn **3**

2. Summary **4**

3. Úvod

3.1. Patofyziologie aterosklerózy, vaskulární biologie **5**

3.2 Patofyziologie ischémie **6**

3.3 Klinické manifestace aterosklerózy **8**

3.4. Restenóza a její patofyziologie, in-stent restenóza **9**

3.5. Lékem potažené stenty **11**

3.6. Patofyziologie trombózy ve stentu **12**

4. Hypotézy a cíle dizertační práce **16**

5. Materiál a metodika **17**

6. Výsledky práce **21**

7. Diskuse **26**

8. Závěry **28**

9. Použitá literatura **29**

10. Seznam použitých zkratek **33**

11. Přehled publikační činnosti autora doktoranda **34**

1. Souhrn

Z recentních vědeckých informací týkajících se diagnostiky a léčby akutního trombotického uzávěru koronární tepny po koronární intervenci je známo, že významným patofyziologickým procesem je eroze nebo ruptura nestabilního plátu, endoteliální dysfunkce, obnažení subendoteliálních trombogenních struktur a zánětlivý proces v místě ateromového plátu. Zavedení lékem potažených stentů do klinické praxe se významně snížila četnost restenóz v místě implantovaného stentu (a tím i četnost následných revaskularizací) v porovnání se standardními ocelovými stenty [1,39,48,12,13,47,59]. Po prezentování výsledků některých studií v roce 2006 a 2007, poukazujících na možný zvýšený výskyt pozdních trombóz lékových stentů, vzrostl vědecký zájem o patofyziologii a patologii pozdní trombózy i doby trvání duální protidestičkové léčby po implantaci lékem potažených stentů [18,19,20,23].Studie BASKET-LATE švýcarských autorů poprvé poukázala na možný vyšší výskyt pozdních trombóz lékových stentů a s nimi spojených kardiovaskulárních příhod, nevyjímaje náhlou kardiální smrt. Zatímco restenóza v místě implantovaného koronárního stentu je relativně benigní proces, akutní trombóza ve stentu se považuje za velmi závažnou komplikaci s mortalitou vyšší 50% [24].

Cílem naší práce bylo posoudit četnost kardiovaskulárních příhod během dlouhodobého sledování (18-ti měsiční), zejména ve vztahu k eventuálním pozdním trombózám u nemocných léčených pro ischemickou nemoc srdeční (včetně pacientů s akutním koronárním syndromem) s implantovaným lékovým stentem a duální protidestičkovou léčbu trvající 6 měsíců. Dalším cílem práce bylo zjistit, zda existují faktory, které mohou predikovat vznik pozdní trombózy lékových stentů a také, zda optimální implantace lékem potaženého stentu, kontrolovaná pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), může ovlivnit výskyt pozdních kardiovaskulárních komplikací a zejména výskytu pozdní trombózy. V naší práci jsme během 18-ti měsíčního sledování pozorovali výskyt intrakoronární trombózy u 6% pacientů s mortalitou 50%. V druhé fázi projektu jsme v randomizované prospektivní studii hodnotili vliv IVUS kontrolované implantace lékem potaženého stentu na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE). V naší práci jsme neprokázali, že rutinní použití IVUS vede ke snížení MACE (11% vs. 12%; *p*=nesignifikantní). Je však nutné poznamenat, že studie neměla dostatečnou statistickou sílu pro klinické endpointy. Pozdní koronární trombóza stentu se vyskytla u 4% pacientů ve skupině s IVUS procedurou a u 6% v skupině bez IVUS procedury; p=NS. I když je příčina pozdní trombózy zcela jednoznačně multifaktoriální, zdá se, že největší vliv má pozdní endotelizace lékem potaženého stentu zejména při předčasném přerušení duální antiagregační léčby (dříve než za 12 měsíců od koronární intervence). V naší práci jsme prokázali, že existují určité prediktory pozdní trombózy. Překvapivě to byla větší plocha stentu a větší konečný průměr stentu. Vysvětlení je pouze spekulativní. Větší plocha stentu znamená větší plochu vystavenou krevním elementům a pokud je opožděna epitelizace stentu, automaticky může znamenat i vyšší riziko pozdní trombózy. V randomizované studii, jsme nepotvrdili, že rutinní použití IVUS vede ke snížení klinických příhod (zejména snížením pozdních trombóz) ve srovnání s implantací za použití vysokého tlaku.

2. Summary

Pathophysiology and clinical implications of late coronary thrombosis after implantation of drug eluting stents in patients with manifest atherosclerosis

Drug-eluting stents (DES) have markedly reduced restenosis rates compared with bare metal stents (BMS) in controlled randomized trials. Concerns have been raised about a possibly increased incidence of stent thrombosis (ST) after discontinuation of dual antiplatelet treatment compared with BMS. While a restenosis is relatively benign process, this serious complication is an issue because mortality of such event is reaching almost 50%. Among well recognized predictors of late stent thrombosis (delayed endothelisation, renal failure, bifurcation lesions, diabetes, premature antiplatelet therapy discontinuation, slow thrombus disappearance), the stent under expansion and stent deployment technique are also considered to be a contributor for development of late stent thrombosis. There was a paucity of data regarding the IVUS guidance during DES implantation. The aim of this study was to assess the role of IVUS guidance during implantation of DES on longterm outcome in patients with high clinical and angiographic risk profile. Methods: Between January 2004 and December 2005, 2110 patients underwent percutaneous coronary intervention, including 276 patients (13%) who were treated with drug-eluting stents. At the 6-month follow-up, 273 patients remained event-free and of these, have been completed the 12-month and 18-month follow-ups and have been enrolled in the analysis. Dual antiplatelet treatment was administered for 6 months in all patients. In the second phase of the project we have analyse two hunderd and ten patients were randomly assigned 1:1 to receive DES either with or without the IVUS guidance. At 18-month follow-up, the rates of major adverse cardiac events (MACEs) (death, myocardial infarction, and reintervention) were assessed in both groups with special attention to possible LST. Stent thrombosis was classified according to Academic Research Consortium (ARC). Results At the 18-month follow-up, stent thrombosis had occurred in 10 patients (5.8%), resulting in five sudden deaths and five target-vessel nonfatal myocardial infarctions. The majority (80%) of the events had developed within 7–12 months. The larger stent area and left main interventions were significantly associated with stent thrombosis (P= 0.031 and P =0.001, respectively). At the 18-month follow-up, there was no significant difference between both groups regarding MACE (11% vs. 12%; p = NS). Stent thrombosis has occurred in 4% in the group with and in 6%; p = NS in the group without the IVUS guidance. Our study confirmed worrisome results concerning drug-eluting stent thrombosis after the discontinuation of dual antiplatelet treatment. The rate of stent thrombosis-related events in our high-risk cohort of patiens reached almost 6% with a 50% mortality. ln our randomized trial we failed to demonstrate the superiority of the IVUS guidance during DES implantation over standard high-pressure postdilatation. However we confirmed worrisome results concerning DES thrombosis after discontinuation of dual antiplatelet-treatment with documented stent thrombosis.

3. Úvod

3.1. Patofyziologie aterosklerózy

Intimální povrch struktury cév je složen z tenké vrstvy endoteliálních buněk, které sehrávají významnou roli v ochraně cévní stěny. Bezpečně oddělují vyživovanou tkáň od cirkulující krve. Další vrstvou je media, která je složena z buněk hladkého svalstva, kontraktilních a elastických vláken, extracelulární matrix a kolagenu. Muskulární část médie převažuje zejména v tepnách menšího kalibru až po arterioly. Pomáhá ovlivňovat průtok krve zvětšováním nebo zmenšováním velikosti lumen cév a tím umožňuje změnu cévní rezistence. Velké tepny se vyznačují vyšším podílem elastických vláken, která pomocí průžníkového efektu odolávají růstu tlaku v systole a kompenzují tlak v diastolické fázi.

Základy v pochopení patofyziologie aterogeneze se opírají o teorie Von Rokitanskeho a Virchowa [17,18]. Von Rokitansky pochopil hlavní roli lipidů v cirkulující krvi jako hlavního faktoru aterosklerózy. Naproti tomu Virchow chápal zánět jako hlavní příčinu tvorby ateromu s hyperplazií intimy. Podrobnější patofyziologický výzkum prokázal, že proces aterosklerózy je výrazně složitější. V současné době je ateroskleróza považována za primárně zánětlivý proces, který je odpovědí na poškození endotelu, intimy a endotelovou dysfunkci s podílem jak genetických faktorů, tak zevního prostředí [1].

Ateroskleróza v cévní stěně má mnoho charakteristických znaků chronického zánětu, včetně významné přítomnosti makrofágů a lymfocytů [1,2,4]. Endotelová dysfunkce vzniká pod vlivem rizikových faktorů, působením oxidačního stresu a také vlivem cirkulujících progenitorových buněk. Chemické a hemodynamické dráždící faktory stojí na počátku poškození endotelu s jeho následnou dysfunkcí. Dochází k iniciaci primárního procesu aterosklerózy. Spuštěním zánětlivé reakce, produkcí cytokínů, porušením bariéry a metabolizmu lipoproteidů dochází k adhezi leukocytů a jejich pronikání do cévní stěny.

Aterosklerotický proces (ateromatózní léze) se vyvíjí po celý život s různou mírou progrese v různých dekádách života člověka [1,3,4]. V první fází aterosklerózy dochází k adhezi monocytů na povrchu aktivované endoteliální buňky. Cirkulující monocyty jsou zachyceny na povrchu aktivovaných endoteliálních buněk interakcí s exprimovanými vazebními molekulami VCAM-l (vascular cell adhesion molekule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molekule-1) s podílem účinku chemoatraktantů MCP-1, cytokinů IL-8, interferon-inducible proteinu -10, E-selectinu a P-selectinu. Monocyt prostupuje bariérou arteriální stěny. Podle klasifikace aterogeneze American Heart Association jsou ateromatózní léze rozděleny na typ I. až V [1,11,12].

<u>Léze typu I:</u> Chemicky detekovatelná tuková depozita v intimě s minimální reakcí buněk intimy a excentricky ztluštěnou intimou. Mohou být přítomné již u dětí a jsou obsaženy pouze v intimě. Jsou chápany jako prekurzory další aterogenéze.

<u>Léze typu II:</u> Žlutavé tukové proužky makroskopicky viditelné na intimně; Přítomnost T-Lymfocytů, rezidenčních makrofágů a pěnových buněk, organizovaných ve vrstvách.

Lipidy jsou lokalizovány intracelulárně, v makrofázích a pěnových buňkách a v buňkách hladkého svalu.

<u>Léze typu III:</u> Preaterom je přechodnou fází mezi lézemi II a ateromy IV a V. Obsahují vysoké množství pěnových buněk. Zvýšený obsah tukových kapének je

patrný i v buňkách hladkého svalu. Vyskytuje se množství extracelulárně lokalizovaných tuků. Od prekurzorových lézí se liší zvýšeným obsahem fosfolipidů, sfingomyelinu, triacylglycerolů a volného cholesterolu. Ubývá množství elastinu. V extracelulárním prostoru je naopak zvýšené množství proteoglykanu a glykosoaminoglykanu.
Léze typu IV: Aterom. Homogenní celulární struktura, výrazné depozity lipidů. Matrix tvoří vlákna kolagenu I-III.
Postupně dochází ke zvrásnění povrchu intimy s vychytáváním destiček. Cirkulující lipidy a lipoproteiny sehrávají důležitou úlohu ve vývoji aterosklerózy.

Vznikající lokální nadbytek částic LDL je odstraňován monocyty přes specifické LDL receptory, které umožňují pronikání LDL částic buněčnou membránou. Scavangerový receptor, strukturně podobný glykoproteinu LDL receptoru, také sehrává roli v odbourávání LDL, počet scavangerových receptorů však není regulován zvýšením koncentrace cholesterolu uvnitř buňky, nepodléhá tzv. down-regulaci. Akumulací LDL cholesterolu dochází ke zvětšení buňky a mezibuněčného prostoru. Postupující proliferace buněk hladkého svalu, které produkují proteoglykany a kolagen, zpevňuje strukturu ateromu. Makrofágy a pěnové buňky štěpí účinkem metaloproteináz ateromovou matrix [1,2,11,12,13,14].
Léze typu Va: Trombaterom. Tuková struktura tvoří formované jádro s tenkou fibrózní čepičkou. Dominantní zastoupení makrofágů a T-lymfocytů s enzymatickou aktivitou kolagenózy, gelatinázy apod., vede k postupnému rozpadu matrix. Vzniká nestabilní aterom, který postupně dosáhne stavu ruptury fibrózní čepičky. Obnažená matrix spouští masivní intravaskulární nasedající trombózu.

Léze typu Vb: Ateromy, které mají menší tukové jádro s nápadně menším obsahem buněk makrofágů a vyšší obsah extracelulární vláknité matrix. Je popisována menší pravděpodobnost ruptury plátu [1,2,3,4].

3.2. Patofyziologie ischémie

Ischémie myokardu je stav, kdy vzniká nepoměr mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v buňce. V důsledku omezení perfuze je zhoršeno odstraňování metabolitů látkové výměny. Průvodními jevy ischémie myokardu jsou změny mechanické a elektrické srdeční aktivity a ischemická bolest. Ischémie může být reverzibilní, po delší době (20-40 minut) dochází k nevratnému poškození buněk.
Přívod kyslíku do srdeční tkáně zajišťují věnčité tepny. Silou, která udržuje průtok krve koronárními tepnami, je aortální diastolický tlak. Průtok krve věnčitými tepnami je rozdílný ve fázi systoly a diastoly. Přibližně 75% krve protéká myokardem ve fázi diastoly. Během systoly totiž dochází k vzestupu tlaku v srdečním svalu s redistribucí perfuze od subendokardu k epikardu. Současně dochází k poklesu koronárního průtoku. Systolická kontrakce také snižuje průsvit intramyokardiálních cév (arteriol, kapilár i venul) a zvyšuje žilní odtok krve z myokardu [74]. Na rozdíl od většiny orgánů je v myokardu extrakce kyslíku již v klidu téměř maximální a dosahuje 75%. Klidová spotřeba kyslíku myokardem je přibližně 30 ml za minutu, což představuje okolo 12% celkové kyslíkové spotřeby organismu. Při práci se může kyslíková spotřeba zvýšit až čtyřnásobně. Většina kyslíkové spotřeby zajišťuje výrobu energie pro kontrakci. Nejdůležitějšími determinantami spotřeby kyslíku v myokardu jsou

systolická tenze v komoře, tepová frekvence a okamžitý kontraktilní stav myokardu. Hlavní faktory určující průtok krve jsou aktivní tonus koronárních arteriol (ovlivněn lokální myokardiální tenzí kyslíku), dále lokální koncentrace některých metabolitů a sympatoadrenergní aktivita. Změnami odporu v koronárních tepnách se průtok věnčitými tepnami přizpůsobuje fyzické zátěži. Zvyšující se metabolická aktivita myokardu vede k poklesu koronárního odporu a toto umožní zvýšení průtoku krve, a tím i vyšší přísun kyslíku a živin do myokardu. Velké epikardiální tepny se na regulaci průtoku za normálních podmínek prakticky neúčastní. Místem zvýšené rezistence se stávají až při zúžení tepny nad 75% (nejčastěji aterosklerotickým plátem). Za místem zúžení klesá tlak i průtok a při nedostatečném krytí metabolických nároků dochází k uvolnění adenosinu i dalších vasodilatačních působků, zejména oxidu dusnatého (NO), nazývanému endotelem produkovaný relaxační faktor (EDRF). Se závažností koronární stenózy také klesá koronární perfuzní rezerva. Ta je definována jako poměr průtoku po maximální farmakologické vazodilataci ke klidovému průtoku před vazodilatací. U zdravého srdce existují spojky mezi jednotlivými tepnami. Fyziologicky se však oběhu neúčastní. Pokud dochází k okluzi tepny, vyvíjejí se z těchto spojek kolaterály. Rozhodujícím faktorem pro jejich vznik je tlakový rozdíl mezi zdravou tepnou a úsekem za stenózou. V experimentu se kolaterály vytvoří během 2-4 týdnů [75,76,77].

3.2.2. Metabolické a funkční následky ischémie, myokardiální „preconditioning“, omráčený a hibernovaný myokard

Vzhledem k tomu, že dodávka kyslíku do myokardu je závislá na koronárním průtoku, náhlé přerušení regionální perfuze (například trombotickou okluzí) vede velmi rychle k přerušení aerobního metabolismu, depleci kreatin fosfátu a vzniku anaerobní glykolýzy. Následně dochází k hromadění laktátu v myokardu, poklesu množství ATP a akumulaci katabolitů. S pokračující ischémií vzniká laktátová acidóza a dochází k úniku draslíku do extracelulárního prostoru. Jakmile poklesne hodnota ATP pod kritickou mez, potřebnou k udržení membránových funkcí, dochází ke smrti myocytů. Buněčná smrt může být způsobena dvěma různými mechanismy. Prvním mechanismem nekrosa myocytů s porušením sarkolem a únikem buněčných struktur do extracelulárních prostor. Poškození je dále zvyšováno vcestováním bílých krvinek do míst poškození.
Druhým způsobem je programovaná smrt buněk (apoptóza) původně přeživších myocytů. Tento mechanismus může přispívat k dalšímu myokardiálnímu poškození. Při apoptóze není aktivována patologická okolní reakce buňek.
V experimentu bylo prokázáno, že k trvalému poškození myocytů při nepřítomnosti kolaterál dochází již po 20 minutové okluzi přívodné tepny [78]. Ireverzibilní poškození začíná nejprve v subendokardu a později postupuje subepikardiálně. Bylo zjištěno, že subendokard je nezvratně poškozen po 60 minutách a celá stěna myokardu po 4-6 hodinách okluze tepny. Faktory zvyšující spotřebu kyslíku myokardu (např. tachykardie) nebo snižující dodávku kyslíku do tkáně (anemie či hypotenze) mohou ireverzibilní poškození urychlit. Naproti tomu, opakovaná reverzibilní ischémie trvalé poškození myokardu snižuje „preconditioning“ [78]. Rychlá, reverzibilní ischémie, předcházející prolongované koronární okluzi redukuje myokardiální nekrózu. Jedná se o endogenní mechanismus, který může oddálit nevratné myokardiální poškození. Po epizodě ischémie, nepřekračující 2 minuty, se funkce myokardu rychle navrací k normálnímu stavu. Po prolongované nebo závažné ischémii, která ale

není provázena vznikem nekrózy, dochází k přechodnému oddálení normalizace funkce (při již normalizovaném průtoku). V experimentu bylo prokázáno, že 15ti minutová okluze tepny bez vzniku nekrózy vede k regionální poruše myokardiální funkce trvající až 6 hodin. Tento stav byl nazván omráčeným myokardem („stunned myocardium“) [78]. Předpokládá se, že hlavním patofyziologickým mechanismem je poškození tkáně volnými radikály a snížená citlivost myofilament k vápníku [79].
Při dlouhodobé ischémii může vzniknout tzv. hibernace myokardu, kdy jsou přítomny viabilní kardiomyocyty, které však nejsou schopny kontrakce. Po normalizaci průtoku věnčitou tepnou se kontraktilita obnoví a funkce levé komory se zlepšuje [80].

3.3. Klinické manifestace aterosklerózy

Ateroskleróza je nejčastější příčinou mortality a morbidity ve vyspělých zemích světa. Mezi hlavní klinické manifestace aterosklerózy patří akutní či chronické formy ischemické choroby srdce (akutní infarkt myokardu, nestabilní angína pectoris, náhlá kardiální smrt, námahová angina pectoris) dále pak periferní ischemické postižení končetin a náhlá cévní mozková příhoda.

Při progresi ateromu dochází k postupnému zúžení lumen koronární artérie a snížení perfuzního tlaku za stenózou. Významné snížení průtoku koronární tepnou vede k nedostatečnému přísunu oxidované arteriální krve s následnou ischémií myokardu [10,11].
Při rychlém či velmi významném zúžení nebo totální okluzi věnčité tepny dochází k úplnému zastavení toku krve do periferní tkáně s následným prohloubením ischémie až vzniku nekrózy myokardu. Klinicky se stav projevuje akutním koronárním syndromem s klinickými projevy, jak bylo uvedeno výše.

V dnešní klinické praxi se léčba stabilní angíny pectoris zaměřuje na obnovení poměru průtoku koronární tepnou a nároky myokardu. Kromě základních režimových opatření a snahy o sanaci rizikových faktorů aterosklerózy existují 2 typy léčby, které si nekonkurují, ale vzájemně se doplňují. Farmakoterapie tvoří základ léčby u všech nemocných. Jejím smyslem je zvýšení průtoku krve koronární tepnou pomocí navození vasodilatace (například nitráty). Dalším cílem farmakoterapie je snížení metabolických nároků ischemického myokardu (například betablokátory). K nezbytné farmakoterapii patří hypolipidemická terapie a terapie arteriální hypertenze jako nejčastější komorbidity ischemické choroby srdce.

Dalším způsobem léčby je revaskularizační léčba reprezentovaná chirurgickou revaskularizací a perkutánní koronární intervencí. Smyslem chirurgické revaskularizace je přemostit zúžené či uzavřené místo ve věnčité tepně žilním nebo tepenným štěpem [72]. Tato metoda má i v dnešní době nezastupitelné místo v léčbě některých nemocných s ICHS.

V současné době je ale nejrozšířenější revaskularizační metodou perkutánní koronární angioplastika (PCI z anglického percutaneous coronary intervention) [2,21]. Princip metody spočívá v dilataci zúženého místa v tepně speciálním balónkem a u většiny nemocných končí výkon implantací stentu (malá, nejčastěji z ušlechtilé oceli vyrobená výztuž) [25,39,44].

Podstata léčby klinických manifestací aterosklerózy spočívá nejen ve zmírnění anginózních obtíží a tím i zlepšení kvality života, ale zejména ve snížení mortality i morbidity nemocných. Cílem farmakoterapie je také zpomalení či dokonce zastavení progrese aterosklerotického procesu [25,36,39].

3.4. Restenóza a její patofyziologie

PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), respektive PCI, představuje v dnešní době celosvětově většinu revaskularizačních výkonů (>60%). Ačkoliv je to metoda velmi elegantní a vysoce efektivní, přinesla nový, iatrogenní fenomén – restenózu, která je definována jako pozdní a narůstající zúžení lumen tepny v místě dilatace, a která stále představuje Achillovu patu perkutánních intervencí. Zatímco výskyt akutních komplikací (úmrtí, infarkt myokardu, potřeba akutního chirurgického výkonu) se podařilo v průběhu let snížit pod 1% i při výrazném rozšíření indikací, restenóza stále představuje i v současnosti největší limitaci této metody. Angiograficky definovaná restenóza (více jak 50% zúžení tepny v místě původní dilatace) je v literatuře udávána ve 35-50% [11,12,37,58].

Přestože se restenóza klinicky manifestuje méně často, než odpovídá nálezu angiografické restenózy, představuje pro nemocného závažný problém. Dochází k recidivě obtíží, je nutná opakovaná angiografie a velmi často i další revaskularizační zákrok. Současně je i problémem ekonomickým, protože zásadním způsobem přímo i nepřímo zvyšuje náklady na léčbu pacientů s ICHS [6,7,8,9].

Mechanismus vzniku restenózy, cévní remodelace

Jedná se o proces multifaktoriální a zjednodušeně můžeme říci, že se jedná o vystupňované hojení cévní stěny, které je reakcí na poranění vzniklé předchozí balónkovou dilatací. Mechanismy, které se podílejí na vzniku restenózy jsou elastický recoil, lokální přítomnost trombu, vlastní progrese aterosklerózy, ale především neoptimální proliferace s excesivní syntézou extracelulární matrix a remodelace cévy [7,9].

Vysoký tlak dilatačního balónku redukuje zúžení arterie zatlačením aterosklerotických hmot do stěny cévy, současně však znamená významné postižení cévní stěny. Dochází k natržení svrchních vrstev, někdy poškození zasahuje až do hlubších vrstev cévní stěny, vzácně je narušena zevní integrita cévy. Přiměřená fisurace je základní podmínkou úspěšné PTCA, dochází k disekci intimy různého stupně. Po uvolnění tlaku a odstranění dilatačního balónku nastupuje proces, jehož cílem je obnovení integrity poškozené cévy. Céva jako elastická tkáň je balónkem cirkulárně i podélně roztažena a po uvolnění tlaku se v důsledku svých elastických vlastností mechanicky vrací ke svému původnímu rozměru. Tento proces nazývaný elastický recoil, se uplatňuje maximálně v časném období po PTCA a má významný podíl na rozvoji restenózy u pacientů po prosté PTCA [9,13,20,44].

Zavedení stentů do klinické praxe sice výskyt restenoz po PTCA snížilo přibližně o 10% (ovlivněním především elastického recoilu), nicméně i in-stent restenóza zůstává vážným problémem a v literatuře se popisuje ve 25-35%. Za hlavní příčinu vzniku restenozy po koronární angioplastice byla považována především nadměrná neointimální proliferace a produkce extracelulární matrix buňkami hladké svaloviny jako odpověď na poranění cévy. V posledních letech však byly publikovány práce, které prokázaly, že na vzniku restenózy se nepodílí pouze tento mechanismus, ale také abnormální remodelace cévy. Cévní remodelace byla poprvé popsána Glagovem a kol. [69] u aterosklerotických cév. Autoři zjistili, že v časných stadiích aterosklerózy mohou cévy kompensatorně zvětšit svůj celkový průměr s cílem udržet původní průměr lumen (pozitivní remodelace).

Pokud však objem plátu překročí cca 40% plochy cévy, tato kompensatorní schopnost cévy selhává a výsledkem je redukce průměru lumen. Restenotické cévy nejsou schopny remodelovat (zvětšit) svůj průměr v závislosti na akumulaci aterosklerotických hmot nebo naopak vykazují zmenšení celkového průměru (negativní remodelace) cévy v místě předchozí intervence [27,32,40,41,48].

Významnou úlohu ve vzniku remodelace mají také trombocyty. V místě poškození endotelu věnčité tepny dochází okamžitě k adhezi a agregaci destiček a vývoji různě velkého trombu. Vedle mechanického efektu se trombocyty společně s buňkami endotelu podílejí na procesech následujících po PTCA svoji humorální aktivitou. Trombocyty degranulují a uvolňují řadu vysoce aktivních látek a růstových faktorů (destičkový růstový faktor, epidermální růstový faktor, transformační růstové faktory). Tyto faktory zahajují reparaci cévní stěny. Růstové faktory vedou k rychlé replikaci a regeneraci endotelu, současně dochází k proliferaci hladkých svalových buněk a k jejich migraci do poškozené intimy [49,51,57].

Experimentální studie, které se zabývaly problematikou odpovědi cévy na poranění, byly publikovány v nedávné době a přinesly překvapivé výsledky. Tyto práce potvrdily, že zásadní roli ve vzniku restenózy mají myofibroblasty, které pravděpodobně migrují do místa poškození z adventicie přes lamina elastica externa. Myofibroblasty jsou specializované buňky s ultrastrukturálními rysy mezi fibroblasty a buňkami hladkého svalstva. Bylo prokázáno, že po koronární angioplastice dochází k fenotypizační modulaci těchto buněk, která je podobná fenotypizačním změnám u myofibroblastů ve spojení s hojením kožních poranění nebo s tumorózními formacemi [7,9].

Přítomnost myofibroblastů v adventiciálních prostorech v okolí poškozené tepny spolu s poruchou řízení tvorby kontraktilních proteinů v těchto buňkách hrají pravděpodobně hlavní úlohu v cévní remodelaci. Tyto „adventiciální“ myofibroblasty působí zúžení tepny v místě předchozí koronární angioplastiky (negativní remodelace) formováním tzv. „myofibroblast scar“ (myofibroblastové zjizvení), která zužuje tepnu od adventicie směrem do lumenu [11,13,44,45,47].

In-stent restenóza

Implantace stentů vyrobených z ušlechtilé oceli (holé, tzv. „bare metal stenty“) významně snížila četnost restenóz především minimalizováním elastického recoilu a zabráněním negativní remodelace. Avšak masivní neointimální proliferace a syntéza extracelulární matrix, které vznikají jako odpověď na traumatizující intervenci, ústí v in-stent restenózu v 25–35%. Mechanismus vzniku in-stent restenózy se liší od restenózy po koronární angioplastice. Histologické studie, prováděné na prasečích koronárních arteriích, prokázaly, že při správně zvolené velikosti stentu nedochází k natržení lamina elastica interna, ale pouze ke kompresi médie [7,9,13,45]. Neointimální proliferace je tak proporcionální. Toto však zůstává kontroverzní u humánních koronárních arterií, kde implantace stentů s užitím vysokého tlaku přineslo redukci trombotických komplikací a snížení počtu restenóz. Předpokládá se, že větší lumen může částečně kompenzovat nárůst neointimálních hmot. Také zánětlivá odpověď je po implantaci stentu větší ve srovnání s PTCA. Části stentu poskytují oporu pro tvorbu trombu bohatého na trombocyty, do kterého ze systémové cirkulace migrují zánětlivé buňky. Implantace stentu působí rovněž

trvalé napnutí cévní stěny, které je prolongovaným stimulem pro neointimální produkci [7,9,42,47].

Chronické poranění přináší dlouhodobou zánětlivou odpověď. Stent samotný je cizí těleso, které je trvale implantováno do cévy, což je samo o sobě stimulem pro intimální hyperplazii. Řada prací rovněž prokázala, že restenotický proces je také ovlivňován designem a materiálem, ze kterého je stent vyroben [27,30,32,40].

3.5 Lékem potažené stenty

Lékem potažené stenty (DES; z anglického drug eluting stent) jsou stenty potažené bioaktivní látkou, která se postupně uvolňuje do okolí. Nejvíce informací máme o sirolimu a paclitaxelu, jejichž efekt byl prokázán velkými randomizovanými studiemi [32,49,51].

Sirolimus je makrolidové antibiotikum se silným protiplísňovým, imunosupresivním a antimitotickým účinkem. Látka byla objevena na Velikonočních ostrovech v roce 1975. Je produkována kmenem Streptomyces hygroscopicus a byla pojmenována rapamycin, podle názvu ostrova Rapa Mui v mateřském jazyce. Aktivní látka je společně s polymerem nanesena na povrch koronárního stentu. Sirolimus inhibuje syntézu DNA zásahem do dělení buňky v G1 fázi [31,38,50,54].

Vůbec první studie s lékem potaženými stenty se jmenovala FIM („First in Man“). Byla zahájena již v roce 1999 a zahrnovala 45 nemocných s ICHS a anginou pectoris [7]. Nemocní byli sledováni angiograficky i s IVUS (intravascular ultrasound) kontrolou po dobu 24 měsíců. Za 2 roky po výkonu nebyla přítomna in-stent restenóza. Jeden nemocný měl TVR (target vesel revascularisation) 14 měsíců po výkonu. První randomizovanou studií, která srovnávala standardní stent s DES, byla studie RAVEL [19]. Na základě těchto výsledků bylo povoleno užívání tohoto typu stentu (Cypher) v Evropě. Do studie bylo zařazeno 238 nemocných. Jeden rok po implantaci nebyla zaznamenána in-stent restenóza, výskyt MACE byl pouze 5,8% a také nebyla pozorována pozdní trombóza stentu.

S cílem co nejvíce se přiblížit reálnému světu, byla provedena rozsáhlá studie SIRIUS, čítající 1100 nemocných. Konečným sledovaným cílem byl „target vesel failure“ (kombinace srdeční smrti, reinfarktu a TVR) [20]. Po 9 měsících byl TVF ve skupině Cypher DES 10,5% versus 19,5% v kontrolní skupině. In-stent restenóza se vyskytla v skupině Cypher pouze v 2% a in-segment restenóza v 9,1%. Na základě těchto výsledků bylo povoleno použití tohoto typu stentu i v USA [20].

Příznivé výsledky potvrdily i analýzy registrů, které přece jen reflektují reálnou situaci více než selektované studie. Thoraxcentrum v Rotterdamu zcela recentně publikovalo výsledky implantace lékem potažených stentů (Cypher) u konsekutivních nemocných léčených na tomto pracovišti (RESEARCH REGISTER). Jednalo se o zcela neselektovanou skupinu pacientů (včetně nemocných s AIM, bifurkačními lézemi atd.). Angiografická kontrola za 6 měsíců prokázala výskyt in-segment restenózy pouze v 7,9% [60].

Intenzivně jsou v současné době studovány i deriváty sirolimu, jako jsou everolimus, látka ABT 578 (methylrapamycin) a tacrolimus. Podle dosud nepublikovaných dat vykazují i tyto látky podobný efekt jako sirolimus a ve fázi příprav jsou i první klinické testy. Druhou látkou, jejíž příznivý efekt v ovlivnění restenózy byl již jednoznačně prokázán, je paclitaxel (Taxol) [61]

Jedná se o cytostatikum s výraznou antitumorózní aktivitou. Látka byla izolována z tichomořského tisu-taxus brevifolia. Určitou nevýhodou je úzké terapeutické okno a vysoká lipofilita. Zejména při užití vysokých koncentrací léku docházelo v experimentu k opožděnému hojení a zvýšené přítomnosti makrofágů v místě intervence (protrahovaná zánětlivá reakce.). Látka byla testována v klinických studiích TAXUS I-VI [62].

Studie TAXUS I hodnotila bezpečnost použití paclitaxelu s pomalým uvolňováním. Nosičem byl NIRx Conformer stent. Do studie bylo zařazeno 60 nemocných s de-novo lézí délky <15mm. Výskyt MACE v 1. roce byl 0% ve skupině s paclitaxelem versus 7% ve srovnání s kontrolní skupinou (Silber S, nepublikovaná data, 2002). První randomizovaná studie s paclitaxelem byla TAXUS II. Ta zahrnula 536 nemocných a testovala současně pomalé a středně rychlé uvolňování aktivní látky. Za 6 měsíců byl výskyt restenózy 2,3% ve větvi s pomalým a 4,7% ve skupině se středně rychlým uvolňováním ve srovnání s restenózou 17,9% respektive 20,2% v kontrolních skupinách. Nevyskytla se pozdní trombóza stentu. TAXUS IV a TAXUS V jsou velké studie prováděné v USA a testující paclitaxel se středně rychlým uvolňováním. Jako nosič byl použit Express stent (Boston Scientific Corp). Studie TAXUS IV zahrnovala 1326 nemocných rizikovějšího profilu než v předchozích studiích, délka stenóz byla 10-28mm [7,62].

Výsledky jednoročního sledování byly prezentovány Stonem na kongresu Americké kardiologické společnosti v Orlandu v roce 2003 a publikovány v roce 2004. Ve skupině s paclitaxelem byla TVR 6,8% versus 16,7% ($p<0,01$) v kontrolní skupině a MACE 10,6% versus 19,8% ($p<0,01$) [32]. Výsledky TAXUS V (TAXUS VI je evropská větev studie TAXUS V) byly prezentovány na TCT ve Washingtonu v září 2004. Indikační kritéria byla volnější a více reflektovala běžně léčené nemocné. Do této studie byli zahrnuti vysoce rizikoví nemocní s dlouhými lézemi a na rozdíl od předchozích studií bylo povoleno implantovat i více lékem potažených stentů. I tato studie prokázala efektivnost paclitaxelu ve srovnání s kontrolní skupinou 9 měsíců po výkonu. TVR se vyskytla v 9,1% v paclitaxelové skupině ve srovnání s 19,4% ve skupině kontrolní ($p=0,0027$), TLR byla 6,8% versus 18,9% ($p=0,001$), in-segment restenóza 12,4% v TAXUS skupině ve srovnání s 35,7% v kontrolní skupině ($p=0,001$). Rovněž výskyt MACE byl nižší v TAXUS skupině (16,4% vs 22,5%) [32].

3.6. Patofyziologie trombózy ve stentu

Přestože incidence trombózy ve stentu je výrazně nižší než u akutního koronárního syndromu obecně, trombóza ve stentu má hlavní klinický význam pro její vysokou mortalitu při rozvoji akutního infarktu myokardu a kardiogenního šoku.

Definice trombózy ve stentu

V období minimálně 10 let byla definice trombózy ve stentu obcházená a nebyla jednotná ani v klinickém výzkumu. Academic Research Consortium (ARC) reprezentuje spolupráci evropských a severoamerických kardiologických organizací s cílem definovat trombózu ve stentu. Definice využívá jak časový faktor vzniku klinické příhody, tak i úroveň, která s danou jistotou prokazuje trombózu ve stentu.

Tabulka č. 1 Definice trombózy stentu podle ARC
Upraveno podle [37,58]

Definitivní	*Angiografické potvrzení koronární trombózy* *Intrakoronární trombus do 5 mm proximálně/distálně od stentu* *Patologicky potvrzen intrakoronární trombus (autopsie)*
Předpokládaná	*Neočekávané náhlé úmrtí po implantaci stentu se suspekcí AKS* *Recidiva IM v povodí intervenované koronární tepny*
Potenciální	*Náhlá kardiální smrt po implantaci stentu*

Tabulka č. 2: Klinické hodnocení trombózy stentu dle doby od primární implantace *Upraveno podle [37,58]*

Trombóza stentu	***Doba po implantaci***
Akutní	***0 - 24 h***
Subakutní	***1 den až 30 dní***
Pozdní	***1 měsíc až 12 měsíců***
Velmi pozdní	***vice než 1 rok***

Patofyziologie trombózy koronárního stentu

Patofyziologie intrakoronární trombózy není dosud zcela známa. Jednoznačná shoda je jedině v tom, že příčina a patofyziologický proces je multifaktoriální. V poslední době se podařilo identifikovat některé prediktory těchto velmi často fatálních příhod [11,12,20,23,48,67].
Pitevní makroskopické a histologické nálezy poukázali na možný vliv opožděné endotelizace po implantaci lékem potažených stentů. Neúplné neointimalní pokrytí stentu endotelem se jeví jako pravděpodobně nejdůležitější prediktor pozdní trombózy [7,9]. Je také možné, že implantace lékového stentu zvýrazňuje endoteliální dysfunkci.

Acetylcholin působí jako silný vazodilatátor v normální koronární cévě tím, že podporuje uvolňování oxidu dusnatého (NO). Také však může způsobit vazokonstrikci v segmentech, kde je endoteliální uvolňování NO nedostatečné [23,33,43]. Tato metoda byla přijata k hodnocení endoteliální dysfunkce.

Incidence trombózy ve stentu

V éře implantací „holých“ koronárních stentů BMS, výskyt trombózy ve stentu rychle klesl od prvních implantací přibližně 24% na pouhé 1% až 5% v prvním měsíci od implantace.
Zlepšení invazivní techniky a zavedení protidestičkové antiagregační léčby bylo příčinou rychlé redukce incidence trombózy ve stentu.
Výskyt pozdní trombózy ve stentu po uplynutí 1 měsíce od implantace nebyl uznáván. Až opakované publikace kazuistik pozdních trombóz ve stentu spojených s brachyterapií a následně implantací lékem potažených stentů zvýšili

pozornost základního a klinického výzkumu. Postupně klinický výzkum ozřejmoval klinické a patofyziologické procesy spojené s pozdní trombózou. Tyto studie pak poukazují na roční incidenci méně než 1%. Z meta-analýz lze předpokládat incidenci pozdních trombóz ve stentu u obou BMS a DES lékem potažených stentů, navzdory různým definicím ST 0,5% až 1,5% v prvním roce po implantaci koronárního stentu.

Spouštěcí faktory

Data z jednotlivých pozorování na zvířatech také naznačují, že lékové stenty jsou spojeny se zvýrazněním endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkce rovněž snižuje antikoagulační účinky a vede k pro-trombogenimu stavu.

Navzdory histologickým a autoptickým nálezům nedokonalého neointimálního hojení v místě implantace lékem potaženého stentu, data z klinických studií nezaznamenala vyšší kardiovaskulární mortalitu ve skupině pacientů s implantovaným lékem potaženého stentu a tím klinicky významné rozdíly v re-endotelizaci. Absence tenkých vrstev neointimy a endoteliální pokrytí nelze přesně zjistit pomocí angioskopie. Opožděná endotelizace by také mohla být příčinou pro-trombogenního stavu u některých, ale rozhodně nevysvětluje veškeré případy pacientů [9,45,46,53].

Zatímco odpověď na hojení a endotelizaci v případě holých stentů se neliší od experimentálních pokusů na zvířecím modelu, v případě lékem potažených stentů je kaskáda odpovědi cévní stěny na poranění odlišná. Všechny fáze jsou u lidí výrazně prodlouženy [9]. Řada prací prokázala vztah mezi opožděnou endotelizací lékových stentů s vyšší incidencí přetrvávajícího trombu více než 6 měsíců po implantaci ve srovnání s holými stenty [23,42,73].

Většina spouštěcích faktorů je neznáma. Za možné vyvolávací faktory se považují neadekvátní fyzická aktivita, emoční stres či systémový zánět. Důležitým je i vliv cirkadiánního rytmu kolísajícího během dne s maximem v časných ranních hodinách [47,53]. Za další potenciální faktory vzniku trombózy stentu jsou považovány: nedostatečné rozepnutí stentu, tím nedostatečný kontakt stent-intima/aterom, dále rozsah plochy pokrytí DES lékem potaženého stentu, průměr koronární cévy a délka intervenovaného úseku, nepokrytá direkce nebo překrývání implantovaných stentů. Za rizikové klinické faktory se považují výskyt diabetes mellitus, renální selhání, vyšší věk a zejména časné vysazení duální antiagregační terapie nebo clopidogrelová či aspirinová rezistence [47]. Dosud však není jednoznačný konsenzus v rozsahu a významu konkrétních rizikových a spouštěcích faktorů (tabulka č.3).

Tabulka č. 3: Prediktory koronární trombózy *Upraveno podle [9,45,46,53]*

Multifaktoriální	Diabetes mellitus, renální insuficience, maligní onkologické onemocnění srdeční selhání, vyšší věk
Genetické	Dysfunkční metabolická cesta pro clopidogrel, CYP2C9, clopidogrelová rezistence, aspirinová rezistence
Procedurální	Charakter koronárního stentu, oversize a undersizing stentu, dissekce koronární tepny, délka intervenované části tepny, chybění kontroly prostřednictvím IVUS při implantaci
Protidestičková léčba	Nepoužití duální antiagregační terapie, časné vysazení duální antiagregační terapie
Charakter ateromového plátu	Komplexní léze, dlouhé ateromové pláty, bifurkační léze
Vliv stentu na hojení a endotelizaci	Protrahované hojení koronární léze, nedostatečná endotelizace, endoteliální dysfunkce, pozdní malapozice koronárního stentu

Zatímco restenóza v místě implantovaného koronárního stentu je relativně benigní proces, akutní trombóza ve stentu se považuje za velmi závažnou komplikací s mortalitou vyšší 50% [41].

Vědeckým přístupem k danému klinickému problému, rozřešením patogeneze pozdní koronární trombózy stentu lze přispět ke snížení rizika mortality pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním, kteří jsou indikováni k implantaci lékem potaženého stentu.

4. Hypotézy a cíle disertační práce

Vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu léků obsahujících lékem potahované stenty na neo-endotelizaci aterosklerotické léze u ischemické chororby srdce, jsme vytvořili dvě hypotézy k prokázaní výskytu pozdní trombózy. V další fázy projektu jsme se zaměřili na odhalení a prokázání rizikových faktorů vzniku pozdní koronární trombózy.

Hypotéza:

První fáze projektu: **Výskyt pozdní koronární trombózy ve stentu je vyšší po vysazení duální antiagregační léčby aspirin a clopidogrel po 6 měsících od intervenční léčby.**

Po vytvoření dostatečně rozsáhlého registru pacientů bylo nutné epidemiologicky popsat danou skupinu pacientů a zjistit četnost, klinické konsekvence, dobu vzniku i vztah k duální antiagregační léčbě eventuelních klinických příhod a zejména vztahu k eventuální trombóze implantovaných stentů. Následně prokázat pravdivost stanovené hypotézy a rozpoznání příčin pozdní trombózy.

Druhá fáze: **Existuje statisticky významný rozdíl v četnosti kardiovaskulárních klinických příhod, pozdní koronární trombózy, při kontrole dokonalé implantace lékem potaženého stentu intravaskulárním ultrazvukem ve srovnání se standardní implantací vysokým tlakem při intervenci de-novo aterosklerotické léze.**

Cílem práce bylo prokázat pravdivost stanovené hypotézy. Prospektivní, dlouhodobé sledování (více než 18 měsíců) pacientů s ischemickou chorobou srdeční se zaměřením zejména na akutní koronární syndrom, kterým byl implantován lékem potažený stent. Zjistit výskyt pozdních (více než 6 měsíců od koronární intervence) závažných kardiovaskulárních klinických příhod vzniklých zejména ve vztahu k trombózám implantovaných stentů při duální antigregační protidestičkové léčbě po dobu 6-ti měsíců.

Dále pátrat po rizikových a spouštěcích faktorech pozdní intrakoronární trombózy po implantaci lékem potaženého stentu. Posoudit výsledky s přihlédnutím na metodický postup implantace koronárního stentu s kontrolou optimálního roztažení při implantaci za pomocí intravaskulárního ultrazvuku.

5. Materiál a metodika

První fáze projektu:

V období od ledna 2004 do prosince 2005 podstoupilo 276 pacientů PCI s implantací lékem potaženého stentu. Správné definování trombózy koronárního stentu bylo důležité pro její rozdílny klinický průběh. Definice pozdní koronární trombózu ve stentu se opírala o nejaktuálnějšího známé publikované data.
Trombóza koronárního stentu byla definována:
1. Angiografickým průkazem trombu
2. Reinfarktem v povodí původně intervenované tepny nebo
3. Náhlým, neočekávaným úmrtím s příznaky akutního koronárního syndromu.

Epidemiologicky byla dokumentována sledovaná skupina pacientů. Byl zhodnocen výskyt klinické pozdní koronární trombózy s ohledem na stanovenou hypotézu.

V další fázy projektu, s prospektivním sledováním pacientů, byli paceinti indikování k perkutánní koronární intervenci v indikací ischemická choroba srdce, akutní koronární syndrom s následnou implantací lékem potaženého stentu. Byly randomizovaně rozdéleni do dvou skupin za použití intravaskulárního ultrazvuku a bez použití a propektivně sledováni. Pozornost byla zaměřena na kontrolu intrakoronárního nálezu dostatečnou dilataci stentu a správného umístění stentu v koronární tepně.

V metodice byl také využit vytvořený intervenční registr pacientů kardiologické kliniky, ambulantních kontrol klinického stavu a kontrolní koronarografie v indikovaných případech.

V obou experimentálních větvích byla určna incidence definovaných primárních příhod (angiograficky prokázaná trombóza stentu, reinfarkt, náhlá neočekávaná kardiální smrt a restenoza v oblasti intervenovaného stentu).

Studijní populace a sledované cíle

V období od ledna 2004 do prosince 2005 podstoupilo 2110 pacientů perkutánní koronární intervenci (PCI), z toho 276 pacientů (13%) bylo léčeno implantací lékem potahovaného stentu (DES).

Ze sledovaného souboru pacientů s implantací DES, po 6 měsících sledování zůstalo 273 pacientů bez klinické příhody definované MACE (major cardiovascular event).

Následně byly také dokončeny 12 měsíční a 18 měsíční kontroly v rámci sledování. Vzhledem k regulacím zdravotních pojišťoven v naší zemi v roce 2004 byla implantace DES lékem potaženého stentu určena jen pro komplexní koronární léze: typu B2 a C podle American Heart Association [37,58] proximální RIA, kmen levé koronární tepny, instent restenózy, inzulin-dependentní diabetes mellitus s akutním koronárním syndromem.

Byly použity paclitaxelem-potahované stenty (PES) nebo sirolimem-potahované stenty (SES). Byla standardně podávána duální antiagregační léčba po dobu 6 měsíců u všech pacientů bez ohledu na typ stentu. Podávání clopidogrelu bylo přerušeno 6 měsíců po výkonu.

Primárním hodnotícím kritériem této studie bylo posoudit výskyt intrakoronární in-stent trombózy a tím stanovit dlouhodobou bezpečnost implantovaného stentu do koronární tepny. Cilem bylo též posoudit podíl duální

antiagregační léčby při vysazení clopidogrelu po 6 měsících a zachování aspirinu na výskytu pozdních koronárních trombóz.

Klinické příhody:

Úmrtí bylo klasifikováno jako kardiální nebo nekardiální. Zemřelí z neurčené příčiny byly hlášeny jako kardiální. Q-infarkt myokardu (Q-IM) byl definován vývojem nového patologické kmitu Q ve dvou nebo více EKG svodech, pozitivitou kardiomarkerů myokardiální nekrózy kreatinkinázy (CK) aktivity (normální hodnota <2,9 ukat/l) a MB frakce CK-MB > 10% celkové hodnoty CK, kardiospecifický troponin-I s patologickou hodnotou nad 0,50 ng/ml.
Non-Q-infarkt myokardu byl definován zvýšením CK s pozitivitou CK-MB bez nového kmitu Q a pozitivním kardiospecifickým troponinem-I s patologickou hodnotou nad 0,50 ng/ml.

TLR (target vessel revascularisation) byla definována jako vynucená re-intervence v dané koronární tepně uvnitř implantovaného stentu nebo v 5mm úseku proximálně nebo distálně od stentu.
Ostatní re-intervence byly zaznamenány jako non-TLR.

Trombóza ve stentu byla klasifikována podle Academic Research Consortium (tabulka č.1) [37,58] jako definitivní, pravděpodobná nebo možná a dle doby od implantace stentu jako akutní (0-30 dnů), pozdní (31. až 360. den) nebo velmi pozdní (> 360 dní) (tabulka č.2).
Definitivní trombóza ve stentu (ST) byla definována přítomností akutního koronárního syndromu s angiograficky nebo autopsii dokázanou trombózu nebo novou okluzi koronární tepny.
Pravděpodobná ST zahrnuje kardiální úmrtí do 30 dnů od implantace stentu nebo akutní IM v dříve léčeném koronárním povodí bez angiografického potvrzení.
Možná ST zahrnovala všechna nevysvětlitelná náhlá úmrtí vyskytující s nejméně 30 dní po zákroku [37,58].

Sběr dat

Data byla získávána v průběhu hospitalizace, lékařských kontrol a záznamů z vyšetření z lékařské dokumentace.

Statistická analýza

Kontinuální proměnné byly vyjádřeny jako průměr±SD. Kategoriální proměnné byly vyjádřeny v procentech. Skupiny kontinuálních proměnných byly porovnány pomocí Student t-testu.

Skupiny kategoriálních proměnných byly porovnány podle Chí-kvadrátového testu. Statistická významnost byla hodnocena na 5% hladině statistické významnosti, výsledek porovnání rozdílů $p < 0,05$ byl považován za statisticky významný.

Druhá fáze projektu – randomizovaná studie

Vytvoření prospektivní, randomizované studie. Cílem studie bylo posoudit přínos intravaskulárního zobrazení cévní stěny koronární arterie pomocí IVUS (intravaskulární ultrazvuk) při implantaci lékem potaženého stentu u pacientů s aterosklerotickým postižením koronárních cév a s akutním koronárním syndromem.

Ve studii byly stanoveny hlavní sledované nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) včetně úmrtí, infarktu myokardu (IM) a revaskularizace cílové léze (TLR). Klinické hodnocení bylo analyzováno po 18-ti měsíční době

uplynulé po implantaci DES lékem potaženého stentu. Sekundárním cílem byl stanoven vztah IVUS kontroly při implantaci a výskytu pozdních in-stent trombotických příhod. Studijní protokol byl písemně schválen lékařskou etickou komisi naší instituce. Všichni pacienti při zařazení do studie podepsali informovaný souhlas.

Studijní populace

Vzhledem k regulacím zdravotních pojišťoven v naší zemi v roce 2004 byla implantace DES lékem potaženého stentu určena jen pro komplexní koronární léze: typu B2 a C podle American Heart Association, proximální RIA, kmen levé koronární tepny, in-stent restenózy a inzulin-dependentní diabetes mellitus s akutním koronárním syndromem.

Náhodný výběr byl zaručen zaslepenými obálkami, které byly vytvořeny v poměru 1:1.

Pacienti byli rozděleni náhodně do studijních ramen:

1.) implantace DES lékem potaženého stentu s použitím IVUS

2.) implantace DES bez použití IVUS v průběhu implantace.

V období od ledna 2004 do prosince 2005 bylo provedeno celkem 2110 perkutánních koronárních intervencí (PCI) u 2080 pacientů a 310 PCI (13%) bylo provedeno s implantací lékem potaženého stentu u 276 pacientů.

Z těchto pacientů bylo 210 pacientů zařazeno do prospektivní randomizované studie. 105 pacientů bylo randomizováno do první skupiny s IVUS a 105 pacientů do druhé skupiny bez IVUS kontroly.

Metodicky popis procedury

Všechny výkony byly provedeny transfemorálním přístupem 6F vodícím zavaděčem. Před intervencí byla podána úvodní nasycovací dávka antiagregační terapie 300mg (resp. 600mg) clopidogrelu a následně byla podávaná udržovací duální antiagregační léčba clopidogrelem 75 mg denně a kys. acetylsalicylovou 100mg denně po dobu 6 měsíců. Před výkonem byl pacientům aplikován intravenózně heparin (100 IU / kg hmotnosti).

Pokud doba trvání celého výkonu překročila 30 min, byl změřen ACT (activated clotting time) a následně dle výsledku byl přidán další heparin tak aby se ACT udržovalo v rozmezí 250 do 300 sekund.

Další antiagregační léčba inhibitory receptorů glykoproteinu IIb/IIIa byla podávána podle uvážení intervenčního kardiologa.

Před PCI a po výkonu byla provedena angiografie minimálně ve dvou projekcích. Ve skupině s použitím IVUS byla provedena kontrola IVUS ihned po implantaci stentu pomocí systému Volcano (Volcano Therapeutics, CA) k zajištění optimálního uložení stentů v lumen arterie. Procedura IVUS (20 MHz) byla provedena pomocí katétru s automatickým motorizovaným stažením (pullback) zpět stabilní rychlostí 0,5 mm / sekundu. Ultrazvukové snímky byly zaznamenány na CD-ROM pro off-line analýzu. Před IVUS procedurou byl podáván nitroglycerin (0,2 mg) intrakoronárně.

Pro optimální uložení implantovaného stentu byly stanoveny kritéria: dobrá apozice (všechny straty stentu jsou v kontaktu s cévní stěnou), optimální roztažení stentu s minimální příčnou plochou stentované oblasti (MSA) ve výši 5 mm^2 a/nebo více než 90% reference z distálního lumen a vyloučení disekce koronární steny. Pokud bylo nutné dle vyšetření IVUS, byla použita technika postdilatace stentované oblasti pro optimalizaci lumen arterie. Byl použitý buď vyšší tlak (>16 atmosfér) nebo o 0,5mm větší průměr intervenčního balónu. Po poslední intervenci byla provedena kontrolní IVUS analýza.

Klinické příhody:

Úmrtí bylo klasifikováno jako kardiální nebo nekardiální. Zemřelí z neurčené příčiny byli hlášeni jako kardiální úmrtí.

Q-infarkt myokardu (Q-IM) byl definován vývojem nového patologického kmitu Q ve dvou nebo více EKG svodech, pozitivitou kardiomarkrů myokardiální nekrózy kreatinkinázy (CK) aktivity (normální hodnota <2,9 ukat/l) a MB frakce CK-MB >10% celkové hodnoty CK a pozitivním kardiospecifickým troponinem I s patologickou hodnotou nad 0,50ng/ml.

Non-Q-infarkt myokardu byl definován zvýšením CK s pozitivitou CK-MB bez nového kmitu Q a pozitivním kardiospecifickým troponinem I s patologickou hodnotou nad 0,50ng/ml.

TLR (target vessel revascularisation) byla definována jako vynucená re-intervence v dané koronární tepně uvnitř implantovaného stentu nebo v 5mm úseku proximálně nebo distálně od stentu. Ostatní re-intervence byly zaznamenány jako non-TLR.

Trombóza ve stentu byla klasifikována podle Academic Research Consortium (tabulka č.1), [37,58] jako definitivní, pravděpodobná nebo možná a dle doby od implantace stentu akutní (0-30 dnů), pozdní (31. až 360. den), nebo velmi pozdní (>360 dní) (tabulka č.2). Definitivní trombóza ve stentu (ST) byla definována přítomností akutního koronárního syndromu s angiograficky nebo autopticky dokázanou trombózu nebo novou okluzí koronární tepny. Pravděpodobná ST zahrnuje kardiální úmrtí do 30 dnů od implantace stentu nebo akutní IM v dříve léčeném koronárním povodí bez angiografického potvrzení. Možná ST zahrnovala všechna nevysvětlitelná náhlá úmrtí vyskytující se nejméně 30 dní po zákroku.

Sběr dat:

Data byla získávána v průběhu hospitalizace, lékařských kontrol a záznamů vyšetření z lékařské dokumentace.

Statistická analýza

Analýza byla provedena použitím speciálního statistického software (NCSS & PASS, Kaysville, UT). Kontinuální proměnné byly vyjádřeny jako průměr ±SD. Kategoriální proměnné byly vyjádřeny v procentech. Skupiny kontinuálních proměnných byly porovnány pomocí student t-test. Skupiny kategoriálních proměnných byly porovnány podle Chí-kvadrátového testu. Statistická významnost byla hodnocena na 5% hladině statistické významnosti, výsledek porovnání rozdílů $p < 0,05$ byl považován za statisticky významný.

6. Výsledky práce

První fáze projektu

Vyhodnotili jsme a statisticky popsali výskyt pozdní koronární trombózy v našem souboru sledovaných pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Základní demografická data a angiografické a procedurální charakteristiky pacientů jsou prezentovány v (tabulce č.4 a č.5). Průměrný věk pacientů byl 59,8 ± 10,5 let. Muži představovali podíl 71%. Diabetes mellitus se vyskytl u 48% nemocných, z nichž jedna třetina byla léčena inzulínem. Celkem bylo implantováno 362 DES lékem potažených stentů u 276 pacientů. Nejčastější léčená aterosklerotická léze byla v RIA u 54% a pravé koronární tepny u 25%. Průměrná délka léčeného úseku tepny byla 22,0 ± 7,3 mm s průměrem lumen koronární tepny 2,95 ± 0,36 mm. Převážně byly implantovány paclitaxelem potažené DES (61%). U 65% pacientů byl implantován pouze jeden stent. Bez předchozí predilatace (primoimplantace) bylo implantováno 25% stentů a v 35% případů byla provedena post-dilatace po implantaci stentu. Více než 90% lézí bylo považováno za B2 a C typ, což potvrzuje velmi rizikový profil léčených aterosklerotických lézí. Po implantaci a při propuštění pacientů bylo celkem 100% pacientů léčených duální antiagregační léčbou (clopidogrel v kombinaci s aspirinem).

Pacienti byli důrazně poučeni, aby použití této kombinace zachovali v léčbě po dobu dalších 6 měsíců. Sledované klinické cíle jsou v souhrnu prezentovány v (tabulce č.6). V průběhu 18-ti měsíčního sledování jsme pozorovali výskyt trombózy ve stentu u 5,8% pacientů, 50% těchto nemocných zemřelo.

U dalších 50% pacientů vedla příhoda k rozvoji recidivy nefatálního infarktu myokardu. Převážná většina příhod (80%) se vyskytla v období mezi 7. až 12. měsícem po koronární intervenci. Celková nutnost další intervenční léčby na koronárních tepnách bez ohledu na původní místo aterosklerotické léze bylo 7,0%. V naší práci jsme zjistili, že větší plocha intervenovaného stentu s větším pokrytím postižené cévy a intervence v místě kmene levé koronární tepny byly byly doprovázeny s výskytem koronární trombózy (p=0,03 a p=0,001 respektive).

Tabulka č. 4: Základní charakteristika registru pacientů zařazených do sledování s lékem potaženým stentem

Základní charakteristika		
N		*276*
Věk		*59.8 ± 10.5*
Muži	*%*	*71*
Anamnéza	*%*	
Diabetes mellitus	*%*	*48*
Hypercholesterolémie	*%*	*66*
Arteriální hypertenze	*%*	*71*
Aktivní kuřák	*%*	*35*
PCI	*%*	*14*
Stav po IM	*%*	*46*
CABG	*%*	*3*
Onemocnění koronárních tepen	*%*	
1		*46*
2		*29*
3		*25*

Tabulka č. 5: Angiografická a procedurální charakteristika skupiny pacientů z registru zařazených do sledování s lékem potaženým stentem

Angiografická a procedurální charakteristika		
N		*276*
Diameter koronární tepny	*mm*	*2.95 ± 0.36*
Délka léze	*mm*	*17.1 ± 7.3*
Stenóza		
před výkonem	*%*	*80.9 ± 9.6*
po výkonu	*%*	*3.7 ± 6.9*
Typ léze	*%*	
A		*0*
B1		*8.5*
B2		*70.3*
C		*21.2*
Počet DES		*362*
Počet lézí		*332*
Postdilatace	*%*	*35*
Délka stentu	*mm*	*22.0 ± 7.3*
Poměr Stent / léze		*1.3 ± 0.5*
Intervenovaná tepna	*%*	
RIA		*54*
ACD		*25*
RCx		*16.5*
Graft bypassu		*0.5*
Kmen ACS		*4*
Podání Gp IIb/IIIa		*16*

DES=drug eluting stent; RIA=ramus interventricularis anterior; ACD=arteria coronaria dextra; RCx=ramus circumflexus; ACS=arteria coronaria sinistra; GPIIb/IIIa=glykoprotein IIb/IIIa

Pozdní trombóza ve stentu

Po vysazení clopidogrelu se pozdní trombóza ve stentu vyskytovala v 5,8%. Ve většině případů (80%) došlo v období 7-12 měsíci po implantací stentu a medián doby byl 149 dní po skončení léčby clopidogrelem.

Ve sledovaném souboru se nepodařilo prokázat žádný rozdíl ve výskytu trombóz stentu mezi typem použitého lékového stentu. Ve statisticky analyzovaném porovnání SES vs. PES (p=0,23) byly porovnány různé demografické, klinické, angiografické a procedurální proměnné. Jen proměnná větší stentována plocha, větší průměrný lumen a intervence ve kmeni levé koronární tepny byly analýzou hodnoceny za statisticky významný rozdíl ve spojení s výskytem pozdní ST (p =0,031, p =0,005 a p =0,001).

Druhá fáze projektu

V druhé fázi projektu se podařilo vytvořením cílené randomizované studie prospektivně zhodnotit výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů rozdělených do dvou skupin v poměru 1:1 (105:105 pacientů) podle použití nebo nepoužití intravaskulárního ultrazvuku při implantaci stentu.

Před vyhodnocením randomizované studie měly obě skupiny podobné vstupní základní demografické a angiografické charakteristiky bez signifikantního rozdílu (tabulka č.7,8). Procedurální charakteristiky jsou uvedeny v tabulce č.9. Statistickou analýzou dat byl zjištěn významný rozdíl v nutnosti opakovat postdilataci v koronární lézi v IVUS skupině (0% vs 33%, P <0,001). Doba celé procedury včetně RTG záření byla výrazně delší v IVUS skupině (36,7 ±13,4 vs 50,4 ±17,6 minut, p =0,03 a 7,8 ±3,6 vs 12,6 ±5,9 minut, P=0,02) a také objem podané kontrastní látky byl výrazně větší v IVUS skupině (112,5±30,6 vs 132,5±43,5 ml; P=0,03).

Nebyly pozorovány žádné rozdíly ani statistická významnost rozdílu v incidenci MACE nebo pozdních trombóz stentu mezi typem stentu sirolimus a paclitaxel potahovaných stentu (5,1 vs 4,5%; p=NS). Klinické sledované cíle při 18-ti měsíční kontrole prezentuje tabulka č.9.

Výskyt MACE byl porovnatelný v obou skupinách (12% vs 11%; p=NS). Kromě toho nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi oběma skupinami týkající se buď úmrtí (2% vs 3%, p=NS), infarktu myokardu (4% vs 1%, p=NS) nebo výskytu trombózy ve stentu (6% oproti 4%, p=NS). Při 18měsíční kontrole celková úmrtnost dosahovala 4,1%. Mezi nekardiální příčiny úmrtí patřil zápal plic, karcinom žaludku a CMP (cévní mozková příhoda). V souboru pacientů se vyskytovalo při 18-ti měsíční kontrole celkem 2,3% kardiálních úmrtí. Všechna tato úmrtí byla náhlá, neurčená úmrtí u dříve asymptomatických pacientů s negativním zátěžovým testem provedeným v 7.měsící po prvotní léčbě. 45% pacientů s kardiálním úmrtím bylo resuscitováno RLP (rychlá lékařská pomoc) a urgentní angiografie koronárních tepen prokázala masivní trombotický uzávěr koronární tepny v místě implantovaného stentu.

Pitva byla provedena jen v jednom případě a prokázala pouze okrajové re-endotelizace koronární aterosklerotické léze v místě lékem potaženého stentu. Kromě toho prodělalo 2,9% pacientů vynucenou další revakularizaci v již známé léčené koronární lézi a klinicky nefatální infarkt myokardu.

Koronární trombóza stentu se vyskytla u 4% pacientů ve skupině s intravaskulárním ultrazvukem a u 6% ve skupině bez intravaskulárního ultrazvuku (p=nesignifikantní). Nepodařilo se prokázat významný rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod (11% vs. 12%; p=nesignifikantní).

Celkově jsme tedy v naší práci zaznamenali 10 případů koronárních trombóz stentu. Podle definice ARC se jednalo o 5 definitivních a 5 pravděpodobných trombóz. Sedm z nich bylo považováno za pozdní a tři velmi pozdní. Většina (80%) příhod vznikla do 12. měsíce od implantace lékem potaženého stentu a mortalita těchto katastrofálních příhod dosáhla 50%. Multivariabilní analýzou bylo prokázáno, že větší stentovaná oblast léze, intervence v kmeni levé koronární tepny a větší průměr lumen byly nezávislé prediktory pozdní trombózy ve stentu.

Tabulka č. 6: Výsledky sledování. Výskyt MACE a klinických příhod (12 a 18. měsíční kontrola)

Výskyt MACE a klinických příhod (12 a 18. měsíční kontrola)	
7-12 měsíční kontrola	
Úmrtí	*3.5*
kardiální	*2.3*
nekardiální	*1.2*
Nefatální AIM	*1.7*
Revaskularizace intervenované cévy	*4.6*
MACE	*8.8*
Trombóza stentu	*4.0*
úmrtí při TS	*2.3*
AIM při TS	*1.7*
7-18 měsíční kontrola	
Úmrtí	*4.1*
kardiální	*2.3*
nekardiální	*1.8*
Nefatální AIM	*2.9*
Revaskularizace intervenované cévy	*7.0*
MACE	*12.8*
Trombóza stentu	*5.8*
úmrtí při TS	*2.3*
AIM při TS	*2.9*

Tabulka č. 7: Základní demografická a angiografická charakteristika souboru pacientů zařazených prospektivně randomizovaně do studie.

Základní demografická a angiografická charakteristika				
		DES	***DES + IVUS***	
		n = 105	*n= 105*	
Věk		*60.2 ± 11*	*59.4 ± 13*	*NS*
Muži	*%*	*71*	*73*	*NS*
Anamnéza	*%*			
Diabetes mellitus		*45*	*42*	*NS*
Hypercholesterolémie		*66*	*63*	*NS*
Arteriální hypertenze		*71*	*67*	*NS*
Aktivní kuřák		*35*	*40*	*NS*
PCI		*32*	*17*	*NS*
CABG		*10*	*14*	*NS*
Onemocnění koronárních tepen	*%*			
1		*46*	*40*	*NS*
2		*29*	*31*	*NS*
3		*25*	*29*	*NS*
Referenční diameter cévy	*mm*	*2.95 ± 0.34*	*3.17 ± 0.43*	*NS*
Délka léze	*mm*	*17.6 ± 6.7*	*18.1 ± 7.3*	*NS*

		DES	DES + IVUS	
Stenotické zúženi před výkonem		*79.2 ± 9.3*	*82.3 ± 7.6*	*NS*
po výkonu		*15.3 ± 6.1*	*14.6 ± 7.1*	*NS*
Typ léze	*%*			
B2		*76*	*73*	*NS*
C		*24*	*27*	*NS*
Intervenovaná tepna	*%*			
RIA		*54*	*56*	*NS*
ACD		*24*	*29*	*NS*
RCx		*15*	*11*	*NS*
Kmen ACS		*4*	*3*	*NS*
graft bypassu		*3*	*1*	*NS*

PCI=percutaneous coronary intervention; CABG= coronary artery bypass graft; RIA=ramus interventricularis anterior; ACD=arteria coronaria dextra; RCx=ramus circumflexus; ACS=arteria coronaria sinistra;

Tabulka č. 8: Procedurální charakteristika souboru pacientů zařazených do prospektivní randomizované studie

Procedurální charakteristika souboru				
		DES	***DES + IVUS***	
Počet lézi		*125*	*129*	*NS*
Počet DES		*136*	*140*	*NS*
Stent / pacient		*1.3*	*1.3*	*NS*
Délka stentu	*mm*	*22.1*	*23.6*	*NS*
Poměr délka stentu / léze		*1.3 ± 0.5*	*1.3 ± 0.4*	*NS*
Postdilatace stentu	*%*	*0*	*33*	*p<0.001*
Maximální tlak	*atm*	*15.2 ± 1.5*	*16.4 ± 1.7*	*p<0.001*
Diameter balonku	*mm*	*3.1 ± 0.4*	*3.3 ± 0.4*	*p<0.001*
Délka procedury	*mm*	*36.7 ± 13.4*	*50.4 ± 17.0*	*p=0.03*
Fluoroskopický čas	*min*	*7.8 ± 3.6*	*12.6 ± 5.9*	*p=0.02*
Objem kontrastní látky		*112.5 ± 30.6*	*132.5 ± 43.5*	*p=0.03*
Typ DES	*%*			
paklitaxel		*65*	*60*	*NS*
sirolimus		*35*	*40*	*NS*
Použití Gp IIb/III	*%*	*16*	*20*	*NS*

DES=drug eluting stent; IVUS=intravascular ultrasound; GP=glykoprotein

Tabulka č. 9 Klinické výsledky při 18-ti měsíční kontrole souboru pacientů zařazených do prospektivní randomizované do studie

Klinické výsledky při 18 měsíční kontrole (celé čísla v procentech)				
		DES	***DES + IVUS***	
MACE	*%*	*12*	*11*	*NS*
Úmrtí	*%*	*2*	*3*	*NS*
AIM	*%*	*4*	*1*	*NS*
Revaskularizace intervenované cévy	*%*	*6*	*6*	*NS*
Trombóza stentu	*%*	*6*	*4*	*NS*

7. Diskuse

Výsledky studií i analýzy registrů jednoznačně prokazovali efekt lékem potažených stentů (alespoň sirolimu a paclitaxelu). Rozbory podskupin prokázaly, že lékem potažené stenty jsou efektivnější v redukci in-stent i in-segment restenózy a rovněž tak v redukci MACE ve srovnání s klasickými stenty ve všech indikacích (diabetici, dlouhé léze, malé tepny, velké tepny, stabilní AP, akutní koronární syndromy) a proto by měly být implantovány prakticky všem nemocným s vysokým rizikem potenciální restenozy [7,62].

Švédsky registr (SCAAR) [5] se zaměřil na prognostické parametry léčby použitím lékem potažených stentů; zahrnoval 13 786 pacientů, kteří podstoupili implantaci DES stentu ve srovnání s 21 480 léčených (BMS) holými kovovými stenty. Minimální roční sledování proběhlo od 1. ledna 2003 do 31. prosince 2005. V průběhu celého sledovaného období došlo ke vzniku celkem 2957 infarktu myokardu a u 1424 pacientů došlo k úmrtí. Dlouhodobé sledování švédského registru celkově nezaznamenalo zvýšenou mortalitu při použití DES lékem potahovaných stentů. Výhody nižšího rizika restenózy byly omezeny o výskyt pozdní trombózy [5]. Čtyři roky sledování ve švédském registru (SCAAR) nebyl prokázán rozdíl v úmrtnosti pacientů léčených stenty uvolňující lék ve srovnání s pacienty léčenými kovovým stentem. Subanalýzou byly DES spojeny s mírně zvýšeným rizikem úmrtí nebo infarktu myokardu v prvních šesti měsíců, ale toto bylo kompenzováno nižším výskytem restenoz. Uvedený výskyt pozdních trombóz byl indikaci k prodloužení duální antiagregační léčby.
Vzhledem k tomu, že obavy o bezpečnost lékem potažených stentů se zvýraznily v jednotlivých studiích, Christoph Stettler a spol. poskytli rozsáhlou meta-analýzu se zaměřením na porovnání sirolimuem potažených stentů a paklitaxelem potažených stentů vs. stenty BMS u celkem 18 023 pacientů [15].

Stettler a spol. poukázali na menší výskyt infarktů myokardu u sirolimem potažených stentů ve srovnání s oběma paklitaxelem potažených a holými

kovovými stenty. Problémem dané meta-analýzy je skutečnost, že kombinuje důkazy jednotlivých studií, které měly podstatné rozdíly v jejich designu.

Zatímco většina studií i registrů se týkala nemocných se stabilními formami ICHS, data jednoznačně podporující implantaci lékem potažených stentů u nemocných s akutním infarktem myokardu STEMI jsou nejednoznačná.

Na riziko vzniku trombu při implantaci lékem potaženého stentu upozornila práce Sianose a spol. [64], která hodnotila dopad rizika trombózy na klinický výsledek a angiografické výsledky infarktové tepny léčené stentem (IRA-ST) u pacientů léčených běžně (DES) u akutního infarktu myokardu s ST-elevacemi (STEMI). Také se zaměřila na bezpečnost a účinnost lékem potažených stentů u pacientů s akutním infarktem myokardu. Práce retrospektivně analyzovala 812 pacientů s implantací lékem potažených stentů pro pacienty s akutním infarktem myokardu. Z výsledků sledování 18,2±7,8 měsíců bylo zjištěno, že trombóza stentu byla nezávislým prediktorem mortality (poměr rizika [HR] 1,76, p=0,023) a MACE (HR 1,88, p=0,001). Dále bylo zjištěno, že přítomnost velkého trombu zvyšuje riziko pozdní trombózy asi 8x.

Zajímavou práci publikovali Virmani R. a spol. [9] prokázala na post-mortem odebraných vzorcích nerovnoměrnou endotelzaci lékem potaženého stentu, pokud byl implantován v místě nestabilního plátu. Naproti tomu stenty implantované do místa stabilních plátů vykazovaly endotelizaci rovnoměrnou. Tato nerovnoměrná endotelizace může vysvětlovat patofyziologii vzniku pozdních trombóz u lékových stentů implantovaných nemocným se STEMI [9].

Na základě výše zmíněných výsledků dochází k obrovskému nárůstu implantací lékem potažených stentů prakticky na celém světě. [49,51,57] Penetrace používání lékem potažených stentů se liší stát od státu. U nás je přibližně okolo 20-35% a například v Portugalsku či Švýcarsku 60-70%.
Je zřejmé, že po období „DES mánie“ s nekritickým nadužíváním lékem potažených stentů dochází k uvážlivějším implantacím těchto moderních stentů. Nicméně, implantace lékem potažených stentů u nemocných se STEMI není stále jednoznačně doporučována, i když výsledky recentně prezentovaných studií použití těchto stentů i u této velmi rizikové skupiny spíše doporučují [22,31,38,35,40,48].

Výsledky nedávno publikovaných prospektivních, randomizovaných studií srovnávajících účinnost lékem potažených stentů s klasickými ocelovými stenty prokázaly vyšší účinnost lékem potažených stentů u nemocných s akutními koronárními syndromy pokud se týká výskytu četnosti restenóz a nutnosti opakované revaskularizace (bez rozdílu v mortalitě). Nicméně, průměrná doba sledování byla v těchto studiích pouze 12 měsíců. Zcela recentně publikované práce poukazují na možný nárůst mortality v období mezi 1 a 2 rokem sledování při použití lékem potažených stentů [15,62].

Jiné práce prokázaly, že přítomnost trombotické formace významně zvyšuje riziko pozdní trombózy při užití lékem potažených stentů. Naše výsledky jsou v souladu s těmito posledně publikovanými pracemi [9].

8. Závěry

Naše práce potvrdila předchozí znepokojující nálezy ohledně výskytu pozdních koronárních trombóz při aplikaci lékem potahovaných koronárních stentů I.generace. Potvrdila hypotézu, že pokud po aplikaci lékového stentu dojde po 6-ti měsících k vysazení duální antiagregační léčby, dochází k častějšímu výskytu pozdní koronární trombózy.

Po vysazení duální antiagregační terapie dříve než 12 měsíců od koronární intervence (implantace stentu) převáží trombogenní potenciál endoteliální dyfunkce a nedostatečná endotelizace koronárního stentu.

Výskyt pozdních koronárních trombóz ve vysoce rizikové skupině pacientů dosahoval až 6% s 50% mortalitou. Převažná většina příhod (80%) se vyskytla v 7. až 12. měsíci po koronární intervenci s implantací koronárního stentu potaženého lékem, kdy pacienti měli již jen monoterapii aspirinem.

V druhé fázi projektu jsme stanovenou hypotézu nedokázali potvrdit a prospektivní metodikou jsme prokázali, že intravaskulárním ultrazvukem vedená implantace lékem potažených stentů nevede ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu kardiovaskulárních příhod a výskytu pozdních koronárních trombóz během 18-ti měsíčního sledování. Nicméně, je potřeba vzít v potaz poměrně malý soubor nemocných.

V souladu s publikovanými daty a závěry naší práce se domníváme, že lékem potažené stenty I. generace by se u nemocných s akutním infarktem myokardu neměly používat, dokud nebudou k dispozici data z velkých randomizovaných studií s dostatečně dlouhou dobou sledování (nejméně 5 let).

9. Použitá literatura

1. Ošťádal B., Vízek M.: Patologická fyziologie srdce a cév. Karolinum 2005; 45-56.
2. Berliner J. A., et. al. : Atherosclerosis: basic mechanizmus, oxidation, inflammation and genetics Circulation 1995; 91: 2488-2496.
3. Fuster v., et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrom. N. Engl. J. Med. 1992: 326: 242-250.
4. Mann J. M., Davies M. J.: Vulnerable plaques. Relation of characteristic to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation 1996; 94: 928-931.
5. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T,Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med 2007; 356:1009–1019.
6. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J 2006; 27:2784–2814.
7. Sousa JE, Costa MA, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001; 104:2007–2011.
8. Valgimigli M, van Mieghem CAG, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease. Insights from the rapamycin-eluting and Taxus stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital Registries (RESEARCH and T-SEARCH). Circulation 2005; 111:1383–1389.
9. Virmani R, Gaugliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? Circulation 2004; 109: 701–705.
10. Michael J. Davies, MD: Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis Circulation. 1996;94:2013-2020
11. Escaned J, van Suylen RJ, et al. Histologic characteristics of tissue excised during directional coronary atherectomy in stable and unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1993;71:1442-1447
12. HC Stary, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1994;14;840-856
13. Suwaidi JA, Hamasaki S, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000;101:948–54.
14. Stary HC, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92:1355-1374
15. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet 2007; 370: 937-948.
16. Český statistický úřad. http://www.czso.cz
17. Von Rokitanski, C. Über einiger der wichtigsten Krankheit des Arterien. Denkschriften der K.Akademie der Wissenschaften, 1852, 4, S. 1-72
18. Virchow, R. Phlogose und Thrombose im Gefässystem. Gessammelte Abhandlung zur Wischenschaftlichen Medizin, 1856, s. 458
19. Lilly L S. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty Lippincott Williams and Wilkins. 2010, s 114-140
20. Mores JW, Leon MB, Popma JI, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003;349:1315-1323.
21. Airoldi F, Colombo A, Moriei N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. Circulation 2007; 116:745-754
22. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schalij MJ, et al. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: Final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP study). Circulation 2003;107:62-67.

23. Ong A, McFadden E, Regar E et al (2005) Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 45:2088-2092
24. Pfisterer M, Brunner-La Rocea HP, Riekenbacher P, et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: Does stent diameter matter? Three year follow-up of BASKET. Eur Heart J 2009;30:16-24.
25. Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, Brunner-La Rocca HP, Bonetti PO, Buser PT. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; March 11–14, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 422-11.
26. Roy P, Steinberg DH, Sushinsky SJ, et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Eur Heart J 2008;28:1851-1857.
27. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, E-SIRIUS investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362:1093–1099.
28. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: Serial intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial, J Am Coll Cardiol 2004;43: 1959-1963.
29. Di Ribamar Costa J, Mintz GS, Carlier SG, et al. Assessing drug-eluting stent expansion: Lesson from intravascular ultrasound (abstr.). J Am Coll Cardiol 2006;47:(Suppl B)IIB.
30. Spaulding C, Henry P, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355:1093–1104.
31. Steinberg DH, Mishra S, et al. Comparison of effectiveness of bare metal stents versus drug-eluting stents in large (3.5 mm) coronary arteries. Am J Cardiol 2007;99:599-602
32. Stone GW, Ellis SG, et al. and TAXUS-IV investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350:221–231.
33. Takano M, Ohba T, et al. Angioscopic differences in neointimal overage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. EHJ 2006;27:2189-2195.
34. Urban P, Gershlick A, Guagliumi G et al (2006) E-Cypher investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. Circulation 21:1434-1441
35. Fitzerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final result of the can routine ultrasound influence stent expansion (CRUISE) study. Circulation 2000; 102:523-530.
36. Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al (2003) TAXUS I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 107:38-42
37. Vranckx P, Kint P, Morel M et al. Identifying stent thrombosis, a critical appraisal of the Academic Research Consortium (ARC) konsensus definitions. EuroIntervention Suplement (2008) Vol.4 (Suplement C) C39-C44
38. Gabriel Steg; Keith A.A. Fox; Kim A. Eagle; Mark Furman; Frans Van de Werf; Gilles Montalescot; et al.;Mortality Following Placement of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents for ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. European Heart Journal. 2009;30(3):321-329
39. Holmes DR, Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Leon MB. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. Eur Heart J 2006; 27:2815–2822.
40. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: A serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). Circulation 2003; 107:517-520.
41. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiori GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293:2126–2130
42. 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; 48:193–202.
43. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation 2003;108: 1701–6.

44. Joner M, Finn AV, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006;48:193–202
45. Sorop O, Batenburg WW, Koopmans S-J, Dekker R, Duncker D, Danser A, et al. Taxus but not Cypher drug eluting stents induce endothelial dysfunction in the distal coronary microvasculature. Circulation 2007;116:II_293.
46. Onuma Y, van Beusekom HM, Sorop O, van der Giessen WJ. The paradigm of endothelium and stent thrombosis in DES. EuroIntervention 2008;4: 17–21
47. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation 2003;108: 1701–6.
48. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. Circulation 2006; 113:1108–1113.
49. Pittl U, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Hunziker P, Linka AZ, Osswald S, Buser PT, Pfisterer ME Safety and efficacy of drug eluting stents versus bare-metal stents in primary angioplasty of patients with acute ST-elevation myocardial infarction - a prospective randomized study. Eur Heart J 2006; 27:650
50. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Clemmensen P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in patients with st-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. Circulation 2008; 118:1155–1162
51. Diaz de la Llera LS, et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am Heart J 2007; 154(1):164 e161-166
52. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 360:1946–1959
53. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, Ferrari R et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. JAMA 2008; 299:1788–1799
54. Laarman GJ, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006; 55:1105–1113
55. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Ferrari R, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 2005; 293:2109–2117
56. Karjalainen PP, et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. EuroInterv 2008; 4:234–241
57. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Bode C, et al. for the TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 55:1093–1104
58. Laura Mauri, Wen-hua Hsieh, et al. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med 2007; 356:1020-1029
59. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. Circulation 2001;103:1967-1971
60. Lemos PA, Hoye A, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. Circulation 2004;109:1366-70.
61. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). N Engl J Med 1995;332:1004-14.
62. Colombo A, Drzewiecki J, banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow-and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary Artury lesions. Circulation 2003;108:788-94.
63. Laarman GJ, Suttorp MJ, et al Paclitaxel eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 355: 1105-1113
64. Sianos G, Papafaklis MI, et al.. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. J Am Coll Cardiol 2007;50:573–583.
65. Kennel, WB. Et al. Coronary heart dinase risk factors: a Framingham study update. Hosp Pract, 1990, 25, p. 119-127
66. Červinka P, Šťásek J, Costa MA, et al. Intravascular Ultrasound Study of the Effect of β-Emitting (^{55}Co) Stenos on Vascular Remodeling and Intimal Proliferation. Catheter Cardiovasc Interv 2004;61:320-325.

67. Maisel WH. Unanswered questions: drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. N Engl J Med 2007; 356:981–984.
68. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate´ M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including10 randomized studies. J Am Coll Cardiol 2005; 45:954–959.
69. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.
N Engl J Med 1978;316:1371-5
70. 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; 346:1773–1780.
71. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006;48:193-202
72. Favoloro RG: Saphenous vein autograft replacement of severe segmental Coronary Artery occlusion: Operative technique. Ann Thorac Surg 5:334, 1968.
73. Luscher T, et al. Drug-eluting stent and Coronary Thrombosis. Biological mechanisms and Clinical implications. Circulation 2007;115:1051-105
74. Canty JM Jr. Brooks A: Phasic volumetric coronary venous outflow patterns conscious dogs. Am J. Physiol 258:H1457,1990.
75. Feigl EO: Coronary fysiology. Physiol Rev 1983;63:1.
76. Klocke FJ: Coronary blodd flow in man. Prog Cardiovasc 1976; 19:117.
77. Duncker DJ, Bache JR: Regulation of vasomotor tone under normal conditions and during acute myocardial hypoperfusion. Pharmacol Ther 2000;86:87.
78. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning, and thein clinical implications. 2001; Part 1 Circulation:104:2981.
79. Bolli R, marban E. Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning. Physiol Rev 1999;79:609.
80. Casnty JM Jr, Fallavollita: Hibernating myocardium. J Nucl Cardiol 2005; 12:104.

10. Seznam použitých zkratek

ACD	arteria coronaria dextra
ACS	arteria coronaria sinistra
AP	angina pectoris
ARC	Academic Research Consortium
CABG	coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass)
CK	kreatinkináza
CK-MB	MB- iso frakce kreatinkinázy
CRP	C-reaktivny protein
DES	lékem potažený stent/lékový stent (AJ:drug eluting stent)
DM	diabetes mellitus
EF	ejekční frakce levé komory
Gp IIb/IIIa	inhibitory glykoproteinoveho receptoru Iib/IIIa
ICAM-1	intercellular adhesion molekule-1
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IM	infarkt myokardu
IVUS	intravaskulární ultrazvuk
LIMA	a. mammaria interna sin.(left internal mammary artery)
LST	late stent thrombosis (pozdní trombóza stentu)
MACE	major cardiovascular events
NO	oxid dusnatý
NSTEMI	akutní infarkt myokardu bez ST elevací
NYHA	klasifikace dle New York Heart Association
OCT	optická koherentní tomografie
PAD	perorální antidiabetika
PCI	perkutánní koronární intervence
PES	paclitaxel - eluting stent
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
RCx	ramus circumflexus
RIA	ramus interventricularis anterior
RIVP	ramus interventricularis posterior
RMS	ramus marginalis sinister
RLP	rychlá lékařska pomoc
SES	sirolimus - eluting stent
SKG	selektivní koronarografie
VCAM-1	vascular cell adhesion protein 1
LDL	low density lipoprotein
HDL	high density lipoprotein
PCI	perkutanní koronární intervence
STEMI	akutní infarkt myokardu se ST elevací
TICFA	thin cap fibro-ateroma
TLR	target lesion revascularization (revaskularizace cílové léze)
TS	trombóza stentu
TVR	target vessel revascularization (revaskularizace cílové tepny)

11. Přehled publikační činnosti autora doktoranda

Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) Impact Factor

1. Jakabčin J, Cervinka P, et.al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. HOME DES IVUS. Catheter Cardiovasc Interv 2010;75(4):578-83. **(IF: 1.76)**

2. Jakabcin J, Cervinka P, et.al. The lack of endothelization after drug-eluting stent implantation as a cause of fatal late stent thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2008;26(2):154-8. **(IF: 1.43)**

3. Cervinka P, **Jakabcin J,** et al. Long-term hea1th outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug-eluting stents: HOME DES registry. Coron Artery Dis 2007 Nov;18(7):577-81. **(IF: 1.25)**

Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) Impact Factor

4.Cervinka P, **Jakabcin J,** et al.Treatment of bifurcation lesions using dedicated bifurcation stents versus c1assic bare-metal stents. Randomized, controlled trial with 12-month angiographic follow up. J Invasive Cardiol 2008;20:516-20. **(IF: 0.25)**

5. Bystron M, Cervinka P, **Jakabcin J,** et al. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Six-month clinical, angiographic, and IVUS follow-up. Catheter Cardiovasc Interv 2010; 76(5): 627-31. **(IF: 1.76)**

b) bez Impact Factor

6.Jakabčin J, Červinka P. Jak dál, když se nestihne léčba akutní fáze infarktu myokardu včas. Interní Med. 2010; 12 (1) .

7.Jakabčin J. Recidivující angina pectoris po selhání komplexní revaskularizace myokardu. Farmakoterapie. 2010;6(1):1–112.

8.Jakabčin J a spol.: Perkutánní katetrizační uzávěr ductus arteriosus pomocí Amplatzova okluderu. Cor Vasa 2007;49(9):292.

9.Jakabcin J, Vitovec J, Hradec J. Srdeční frekvence a prognóza nemocných s chronickým srdečním selháním. Cor Vasa 2011;53:6–7.

10. Novák A, **Jakabčin J,** Červinka P.
Praktické zkušenosti s kombinovanou hypolipidemickou léčbou statin a ezetimib u pacientů v sekundární prevenci ischemické choroby srdce.
Interní Med. 2008; 10 (4): 193-195.

11.Jäger J, **Jakabčin J**, Červinka P, a spol. Perkutánní uzávěr defektu septa síní a katetrizační implantace aortální chlopně u pacienta s difuzním postižením věnčitých tepen. Cor Vasa 2011;53:4–5.

Poděkování

Za odborné vedení v řešení projektu děkuji primáři a později přednostovi Kliniky kardiologie Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Doc. MUDr. Pavel Červinka, PhD., který mě jako svého školence neustále podporoval a řídil radami, čímž umožnil vznik této práce.

Také děkuji Prof. Petru Widimskému, DrSc., který mě usměrnil v začátcích mého vědeckého působení a navedl mě ke správné vědecké činnosti.

Nemohu nevzpomenout podporu a vstřícnost všech ostatních nejmenovaných kolegů Kliniky kardiologie v Ústí nad Labem, kteří vytvořením pozitivního přístupu a tvůrčí atmosféry přispěly k tomu, že tato práce mohla vzniknout.