

Postgraduální doktorské studium  
Obor Fyziologie a patofyziologie člověka

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



DIZERTAČNÍ PRÁCE

*Ischemická choroba srdeční - od patofyziologie ischemické mitrální  
regurgitace k perkutánní koronární intervenci*

As. MUDr. Viktor Kočka

III. Interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV

Školitel: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.

PRAHA 2014

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

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

**Období zpracování disertační práce:** šk.r. 2006/2007 - 2013/2014

**Školící pracoviště:**

III. Interní - kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. Lékařské fakulty UK v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

**Autor:** As. MUDr. Viktor Kočka

**Školitel:** Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC

**Oponenti:**

#### ***Prohlášení o autorství***

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a zde užívána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce bude zpřístupněna v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze, 28.2.2014 . . . . .

#### **OBSAH**

**Poděkování****Seznam zkratk**

<b>1. Úvod do problematiky</b>	7
1.1. Ischemická mitrální regurgitace	7
1.1.1. <i>Definice</i>	7
1.1.2. <i>Prevalence</i>	8
1.1.3. <i>Patofyziologie</i>	8
1.1.4. <i>Diagnostika</i>	9
1.1.5. <i>Prognostický význam</i>	11
1.1.6. <i>Terapie</i>	13
1.2. Perkutánní koronární intervence	15
1.2.1. <i>Patofyziologie restenózy a trombózy ve stentu</i>	15
1.2.2. <i>Povrchová úprava stentů</i>	16
1.2.3. <i>Biodegradabilní stenty</i>	17
<b>2. Původní práce</b>	20
2.1. Predikce zlepšení střední ischemické mitrální regurgitace po izolované chirurgické revaskularizaci myokardu	20
2.1.1. <i>Cíl</i>	20
2.1.2. <i>Metodika</i>	20
2.1.3. <i>Výsledky</i>	24
2.1.4. <i>Diskuse</i>	33
2.1.5. <i>Závěr</i>	36
2.2. Patofyziologické parametry v predikci pětiletého přežití pacientů s ischemickou mitrální regurgitací	37
2.2.1. <i>Cíl</i>	37
2.2.2. <i>Metodika</i>	37
2.2.3. <i>Výsledky</i>	38
2.2.4. <i>Diskuse</i>	44
2.2.5. <i>Závěr</i>	45
2.3. Nanokrystalický diamant na povrchu koronárního stentu vede k redukci neointimální hyperplázie - animální experiment na prasečím modelu	46
2.3.1. <i>Cíl</i>	46

2.3.2. Metodika	46
2.3.3. Výsledky	54
2.3.4. Diskuse	57
2.3.5. Závěr	59
2.4. Biodegradabilní stenty v terapii akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku - studie „Prague 19“	60
2.4.1. Cíl	60
2.4.2. Metodika	60
2.4.3. Výsledky	64
2.4.4. Diskuse	72
2.4.5. Závěr	75
<b>3. Závěr</b>	75
<b>4. Použitá literatura</b>	77
<b>5. Přehled publikační činnosti doktoranda</b>	89
5.1. Publikace in extenso se vztahem k tématu	89
5.2. Abstrakta z konferencí se vztahem k tématu	89
5.3. Další publikace	90
<b>6. Přílohy: kopie publikovaných prací se vztahem k tématu</b>	96
6.1. Publikace 1 - Circulation 2009	96
6.2. Publikace 2 - Experimental Clinical Cardiology 2014	105
6.3. Publikace 3 - European Heart Journal 2014	117

**Poděkování**

*Za odborné vedení po celou dobu řešení všech projektů děkuji svému školiteli, Prof. Petru Widimskému, DrSc., jemuž jsem zavázán za cenné rady a podporu během mého studia.*

*Má dizertační práce je dílo mé, ale na řešení všech projektů se samozřejmě účastnilo mnoho dalších kolegů, nejen z naší kliniky. Jejich jména jsou shodná se jmény autorů publikovaných článků a všem patří díky.*

*Nemohu nevzpomenout podporu a vstřícnost kolegů ze III. Interní kardiologické kliniky FNKV a 3. LF UK v Praze, jmenovitě Petra Touška, Tomáše Buděšínského a Libora Lisy, ale také všech ostatních. Bez tvůrčí a kolegiální atmosféry by má práce nevznikla.*

*Řešené projekty byly podpořeny z následujících zdrojů: VZ MSM 0021620817; PRVOUK P35; KAN200100801 (BIOKOM)*

*Tato práce by rozhodně nevznikla bez podpory a hlavně trpělivosti a porozumění mé ženy Radky a obou synů, Jana i Matěje.*

**Zkratky**

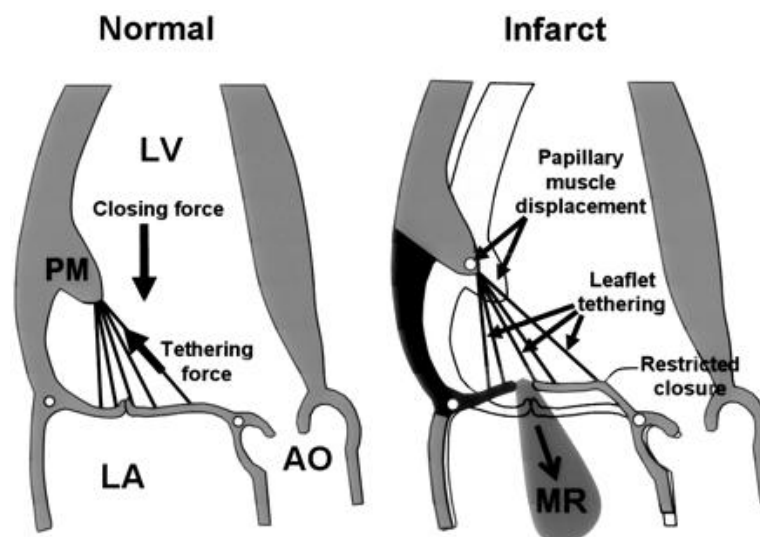
LK	levá komora
IMR	ischemická mitrální regurgitace
PCI	perkutánní koronární intervence
PISA	proximal isovelocity surface area
ERO	efektivní regurgitační otvor
RV	regurgitační objem
NCD	nanokrystalický diamant
QCA	kvantitativní koronární angiografie
OCT	optická koherenční tomografie
TDI	tkáňové dopplerovské zobrazení
APM	přední papilární sval
PPM	zadní papilární sval
AP4	apikální čtyřdutinová projekce
AP2	apikální dvojdutinová projekce
EMD	elektromechanické zpoždění
IM	infarkt myokardu
NIH	neoptimální hyperplázie

## **1. Úvod do problematiky**

### **1.1. Ischemická mitrální regurgitace**

#### **1.1.1. Definice**

Mitrální chlopeč je z anatomického i fyziologického pohledu součástí levé komory srdeční a je tedy zcela logické, že ischemické postižení levé komory (LK) může vést k poruše funkce mitrální chlopně. Geometrie levé komory může být postižena globálně či regionálně. Typická pro ischemickou mitrální regurgitaci (IMR) je absence primární organické patologie mitrální chlopně nebo závěsného aparátu. Tedy pacienti s myxomatosní degenerací mitrální chlopně typu morbus Barlow a resultujícím prolapsem mitrální chlopně nebo s revmatickým postižením jsou vyloučeni. Typickým morfolologickým nálezem pro IMR je dilatace mitrálního anulu, napnuté šlašinky se stanovitým tvarem předního cípu mitrální chlopně (tenting) a zkrácená zóna koaptace (Obrázek 1). Obtížné je zařazení pacientů s mitrální regurgitací, kteří prodělali infarkt myokardu a zároveň mají degenerativní změny (zhrubělé či již kalcifikované cípy) mitrální chlopně. Jedná se tedy o diagnózu per exclusionem. Je nutné zmínit, že akutně vzniklá mitrální regurgitace při ruptuře závěsného aparátu je nosologicky zcela odlišnou jednotkou, která není součástí této práce.



**Obrázek 1.** Morfologie mitrální chlopně při ischemické mitrální regurgitaci. Převzato z Liel-Cohen et al., (1)

### 1.1.2. Prevalence

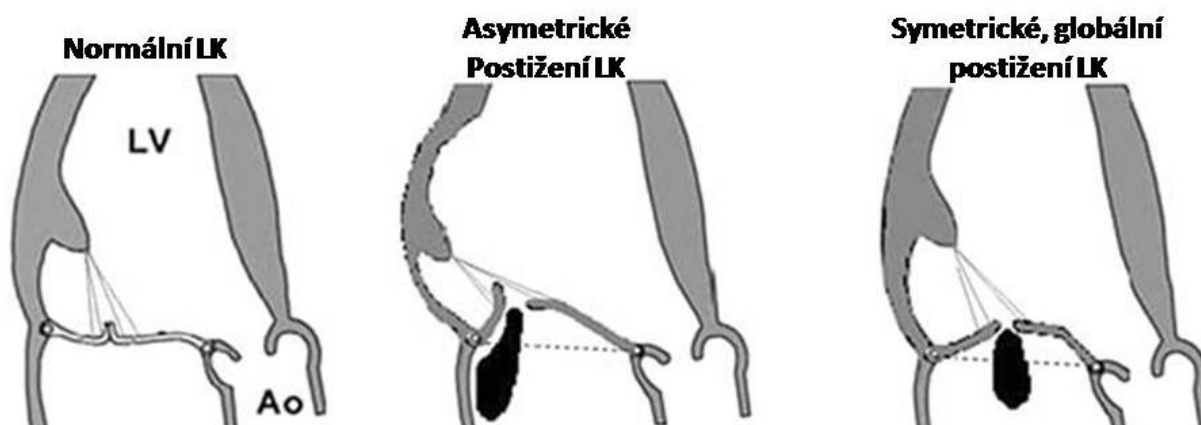
Četnost ischemické mitrální regurgitace byla studována převážně v 80. a 90. letech 20. Století, tedy ještě před rutinním rozšířením primární perkutánní koronární intervence (PCI) a postihuje 12-50% pacientů po prodělaném infarktu myokardu. Značnou variabilitu lze vysvětlit rozdílnou dobou od infarktu do vyšetření a také různými vyšetřovacími metodami (auskultace, levostranná ventrikulografie, echokardiografie) použitými ke zjištění přítomnosti mitrální regurgitace. (2-6) Odhaduje se, že asi třetina těchto nemocných má alespoň středně významnou IMR. V souvislosti s epidemií obezity a cukrovky a menší mortalitou pacientů v akutních fázích infarktu myokardu lze do budoucna předpokládat spíše nárůst prevalence IMR. (7)

### 1.1.3. Patofyziologie

Historicky první popsal IMR v roce 1963 dr. Burch (8) při ischemii papilárního svalu, resultující v prolaps cípu a mitrální regurgitaci. Tento mechanismus, nazvaný „dysfunkce papilárního svalu“ se později ukázal jako minoritní. Dominantní roli v patofyziologii hraje změna geometrie levé komory. Může se jednat o globální dilataci či lokální postižení, které zahrnuje basi



papilárního svalu. Na vzniku mitrální regurgitace se potom podílejí menší zavírací síly při systolické dysfunkci levé komory, dilatace prstence mitrální chlopně a hlavně napnutí šlašinek, které vede k omezení zóny koaptace mitrálních cípů. Na vzniku IMR se tedy podílí vytažení cípů směrem do LK a také nevýhodný úhel šlašinek při laterální a apikální dislokaci papilárních svalů. Při globální dilataci LK s typicky kulovitým tvarem LK jde o postižení symetrické s typicky centrálním jetem IMR do levé síně - Obrázek 2 vpravo. Naopak při postižení spodní či laterální stěny dojde k regionální remodelaci LK s posunutím base posteromediálního papilárního svalu laterálně a restrikci zadního cípu mitrální chlopně, jet mitrální regurgitace je v tomto případě excentrický a směřuje k zadní stěně levé síně - Obrázek 2 uprostřed. (9)



**Obrázek 2.** Patofyziologickým mechanismem IMR může být regionální či globální postižení levé komory. Adaptováno dle Agricola et al., (9)

#### 1.1.4. Diagnostika

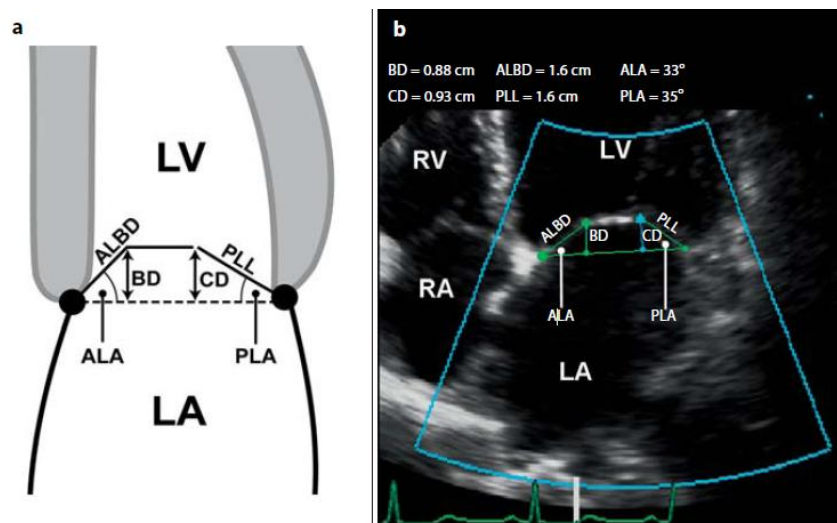
Ischemická mitrální regurgitace je velmi často přehlédnuta. Poslechový nález při fyzikálním vyšetření je typicky velmi chudý. (10) Přítomnost a závažnost mitrální regurgitace lze hodnotit invazivně při levostranné ventrikulografii, kdy je posuzována denzita náplně levé síně kontrastní látkou ve srovnání s denzitou náplně levé komory.

Zcela dominantní roli v diagnostice mitrální regurgitace hraje echokardiografie.

Echokardiografické vyšetření při posuzování IMR lze rozdělit na několik částí:

1) Standardní vyšetření rozměrů levé komory a levé síně, které zvláště při indexaci na plochu těla a sledování vývoje rozměrů v čase dobře odráží dlouhodobý patofyziologický význam mitrální regurgitace.

2) Vyšetření morfologie mitrální chlopně musí být velmi detailní, příklady parametrů, které je možné měřit, jsou uvedeny v Obrázku 3. Hodnocení morfologie je zásadní při rozhodování o etiologii mitrální regurgitace. „Tenting area“ je definována jako plocha mezi rovinou mitrálního anulu a cípy mitrální chlopně v mid-systole v apikální čtyřdutinové projekci, tato plocha dobře odráží významnost mitrální regurgitace.



**Obrázek 3.** Parametry měřené při detailním morfologickém hodnocení mitrální chlopně dle Magne et al., (7)

3) Hodnocení hemodynamické významnosti má u ischemické mitrální regurgitace několik zvláštností, nejspíše daných faktem, že ischemicky postižená levá komora mitrální regurgitaci hůře toleruje. (11) Obecně hodnotíme:

a) Plochu jetu mitrální regurgitace (MR) při barevně dopplerovském zobrazení ve vztahu k ploše levé síně ve dvou kolmých projekcích (apikální dvou a čtyřdutinová projekce) - lehká MR (2/4) odpovídá ploše jetu pod 20% plochy levé síně, středně významná MR (3/4) odpovídá ploše jetu mezi 20% a 40% plochy levé síně a významná MR (4/4) má plochu jetu nad 40% plochy levé síně.

b) Šíři proximální části jetu (vena contracta), kdy při hodnotě nad pod 3mm je MR lehká, mezi 3-7mm střední a nad 7mm těžká.

c) Hodnocení proximální zóny konvergence (PISA metoda) vede k výpočtu parametrů jako efektivní regurgitační otvor (ERO) a regurgitační objem (RV). Tato metoda je již poměrně komplikovaná a předpokládá například symetrický, kulovitý tvar proximální konvergenční zóny, což u asymetrických jetů IMR často není splněno. ERO pod 20mm<sup>2</sup> a RV pod 30ml odpovídají lehké mitrální regurgitaci, ERO nad 40 mm<sup>2</sup> a RV nad 60ml odpovídají těžké, významné MR. (11)

4) Zátěžové echokardiografické vyšetření dobře odhalí často přítomnou dynamickou komponentu IMR. Zátěžové vyšetření může být indikováno při dušnosti, která neodpovídá stupni detekované IMR, při akutním plicním edému, před kardiochirurgickou operací pacientů se středně významnou IMR. (12)

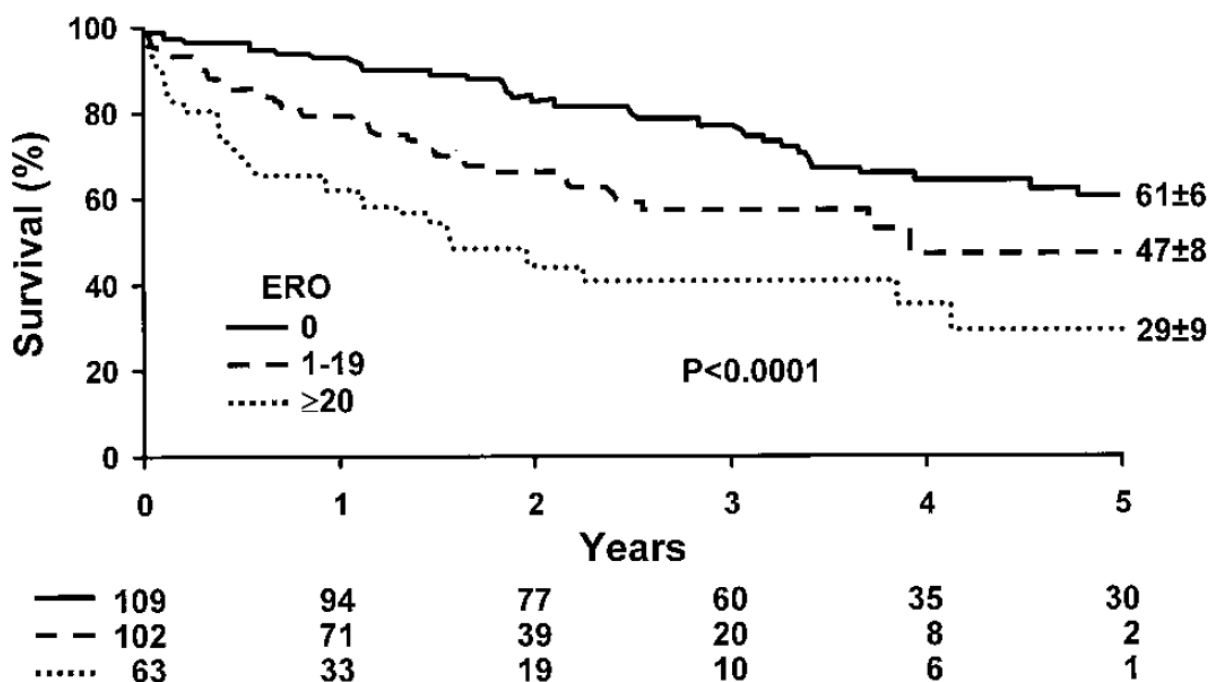
V poslední době dochází k rychlému rozvoji výpočetní tomografie a magnetické rezonance při zobrazení srdečních struktur. V budoucnosti lze předpokládat jejich klinické využití, zvláště v klinicky obtížných, sporných situacích, ale v současnosti není přídatná hodnota těchto nových vyšetření při hodnocení mitrální chlopně a významnosti mitrální regurgitace dobře prokázána.

#### **1.1.5. Prognostický význam**

Existují přesvědčivá data z několika observačních studií, že přítomnost IMR je nezávislým prediktorem mortality a výskytu srdečního selhání. (5, 10, 11, 13-15) Například Grigioni s kolegy (11) z Mayo kliniky sledovali v 90. letech soubor 303 nemocných alespoň 16 dní po infarktu myokardu. Velmi detailně prospektivně

hodnotili přítomnost IMR a u 194 pacientů s přítomnou IMR kvantitativně hodnotili hemodynamickou významnost IMR. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 5 let. Autoři našli zhruba dvakrát vyšší mortalitu u pacientů s přítomnou IMR a tento výsledek byl statisticky významný i po multivariantní adjustaci na další známé prediktory mortality, viz Obrázek 4. Navíc prokázali, že dle obecných měřítek pro organickou mitrální regurgitaci i méně významná IMR již má negativní prognostický význam, tato hranice klinicky významné IMR je většinou definována plochou jetu nad 20% plochy levé síně, šíří vena contracta nad 4mm, nebo hodnotami ERO nad 20 mm<sup>2</sup> a RV nad 30ml.

Dynamický charakter IMR zkoumali Lancellotti s kolegy (16) a zjistili, že zhoršení významnosti IMR během zátěže je spojeno s horší prognózou ve srovnání s pacienty, u kterých se významnost IMR během zátěže nemění či zmenšuje.



**Obrázek 4.** Přežívání pacientů s ischemickou mitrální regurgitací dle hemodynamické významnosti posuzované dle ERO. Převzato z Grigioni et al, (11)

### 1.1.6. Terapie

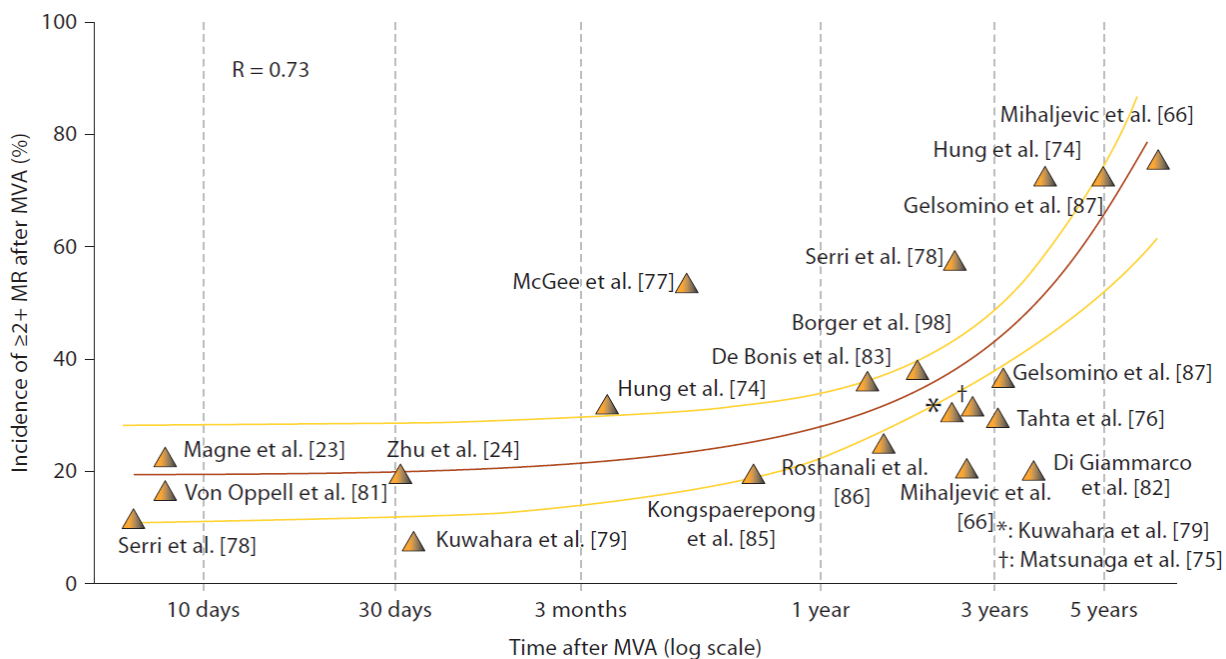
Medikamentosní terapie IMR se většinou soustředí na prevenci remodelace LK po infarktu myokardu. Neexistují žádná spolehlivá klinická data, která by prokázala benefit vasodilatační terapie (jako ACE inhibitory, nitráty, antagonisté Ca) ve smyslu zmenšení IMR. Z patofyziologického hlediska je efekt vasodilatační terapie také sporný, neboť vedou ke snížení afterloadu LK (který je ovšem stejně nízký vzhledem k přítomnosti mitrální regurgitace), ale také snižují zavírací síly na mitrální cípy.(17)

Koronární revaskularizace (perkutánní či chirurgická) bez výkonu na mitrální chlopni může u některých pacientů vést ke zmenšení významnosti mitrální regurgitace, ovšem publikovaná data jsou velmi rozdílná. Na jedné straně Fukui s kolegy prokázal zlepšení lehké/střední IMR po chirurgické revaskularizaci myokardu, prognóza pacientů s chirurgickou revaskularizací a lehkou/střední IMR byla stejná jako prognóza pacientů bez IMR.(18) Také Kang s kolegy prokázali zlepšení IMR po chirurgické revaskularizaci u 67-75% pacientů.(19) Na druhé straně je dobře dokumentováno, že několik týdnů po chirurgické koronární revaskularizaci se středně významná IMR nezlepší u 40-60% pacientů.(20-22) Technikou propensity-matching byli tito pacienti srovnáni se skupinou pacientů bez IMR a jejich mortalita po 5 letech byla významně vyšší.(22) Ovšem pozdější práce tyto výsledky stran dlouhodobě lepší prognózy nepotvrdily.(23)

Chirurgická terapie IMR je z technického hlediska značně široká. Primárním přístupem byla a je restriktivní mitrální anuloplastika se všítkm kroužku. Tento výkon je však zatížen značným výskytem rekurence IMR, která výrazně stoupá s délkou sledování - viz Obrázek 5. Mechanismem těchto rekurencí IMR po anuloplastice bývá restrikce zadního cípu mitrální chlopně a pokračující remodelace LK. Úhel zadního cípu mitrální chlopně (PLA na obr. 3) nad 45° se

zdá být nejlepším prediktorem rekurence IMR po restriktivní anuloplastice.

Náhrada mitrální chlopně protézou má v časném období horší výsledky než mitrální restriktivní anuloplastika, v delším časovém horizontu se výsledky srovnávají.



**Obrázek 5.** Incidence alespoň lehké IMR po mitrální anuloplastice jako funkce času, dle literárních údajů, převzato z Magne et al., (7)

Mezi nové, alternativní chirurgické techniky patří asymetrický design anuloplastického kroužku, přetětí šlašin druhého řádu a několik technik měnicích geometrii levé komory. Rozvíjejí se i perkutánní techniky - např. perkutánní anuloplastika s použitím koronárního sinu a perkutánní sutura mitrálních cípů jako analogie chirurgické edge-to-edge techniky.

Současné doporučené postupy ESC a AHA/ACC jasně doporučují restriktivní mitrální anuloplastiku současně s chirurgickou revaskularizací myokardu pro pacienty s hemodynamicky významnou IMR. (24, 25) Jasně doporučení pro pacienty se střední či lehkou

IMR, kteří jsou indikováni k chirurgické revaskularizaci, v současnosti neexistuje. Neexistuje také doporučení pro nejlepší terapii pacientů, kteří mají ischemickou mitrální regurgitaci, ale nejsou indikováni k chirurgické revaskularizaci.

Lze shrnout, že patofyziologický vztah mezi ischemickou mitrální regurgitací a koronární revaskularizací je těsný a lze na něj nahlížet z obou stran. Úspěšně provedená primární PCI u akutního infarktu myokardu může být v krátkém, ale i delším časovém horizontu komplikována vývojem IMR. Naopak již vyvinutá IMR může být pozitivně ovlivněna provedením koronární revaskularizace s následnou reverzní remodelací levé komory.

## **1.2. Perkutánní koronární intervence**

První koronární angioplastika byla provedena v roce 1977 a následný rozvoj perkutánních koronárních intervencí byl a stále je překotný. Koronární stenty byly zavedeny v roce 1986 (26) a výrazně zlepšily akutní bezpečnost výkonu i dlouhodobý efekt intervence. (27) Zavedení duální antiagregační terapie dramaticky snížilo výskyt trombózy ve stentu. Aplikace katetrizačních koronárních intervencí do terapie pacientů s akutním infarktem myokardu byla další revolucí, která v počátku vzbudila mnoho otázek, ale dnes je samozřejmou součástí moderní kardiologie. (28) Lékové stenty mají povrch pokryt polymerem s látkou s cytostatickým účinkem a velmi efektivně snižují výskyt restenózy. (29) Po úpravách designu stentů, polymerů a dávky cytostatik byl nalezen kompromis mezi efektivním potlačením neointimální hyperplázie jako příčinou restenózy a výskytem pozdní trombózy ve stentu. Moderní lékové stenty jsou v současné době rutinně používány u většiny pacientů.

### **1.2.1. Patofyziologie**

Výskyt akutních komplikací perkutánních koronárních intervencí se podařilo zredukovat až pod 1%. Zůstávají však dva závažné klinické

problémy - restenóza a trombóza ve stentu. Patofyziologickým podkladem restenózy je elastický recoil (smrštění) a hlavně neointimální hyperplázie - produkce extracelulární matrix buňkami hladké svaloviny. Mezi prokázané příčiny neointimální hyperplázie patří denudace endotelu, lokální tvorba trombů, migrace a proliferace buněk hladkého svalstva a lokální zánětlivé procesy.(30) Lékové stenty dramaticky snížily stupeň neoptimální hyperplázie, ale za cenu vyššího výskytu trombózy ve stentu, zvláště pozdní. Tento fakt vyžaduje dlouhodobou duální antiagregační terapii po implantaci lékového stentu.(31). Dlouhodobá duální antiagregace však zvyšuje riziko krvácení, zvláště u starších pacientů. (32) Proto se základní i klinický výzkum dále zaměřuje na vývoj nových stentů.

### **1.2.2. Povrchová úprava stentů**

Stenty jsou vyrobeny buď z chirurgické oceli nebo jiných kovů, nejčastěji slitin chromu, kobaltu, niklu či platiny. Tyto kovy mohou reagovat s okolní biologickou tkání, typicky se jedná o korozi, výměnu elektronů či protonů a také alergické reakce. Ionty kobaltu a chromu jsou považovány za toxické a mohou způsobovat zánětlivou reakci. Titan-nitridový oxid jako biologicky inertní potah koronárního stentu prokazatelně redukuje neoptimální hyperplázi.(33) Povrchová úprava diamantem je teoreticky velmi atraktivní - diamant je extrémně tvrdý, odolává korozi, indukuje malou agregabilitu destiček a podporuje adhezi buněk endotelu.(8). V naší práci jsme se zabývali novou formou diamantu, konkrétně nanokrystalickým diamantem (NCD) jako velmi tenkým potahem koronárního stentu. NCD film se liší od běžných povrchových úprav diamantem, které obsahují vyšší procento grafitu. NCD film má dobrou kohezi s diamantovými nanokrystalami vázanými sp<sup>3</sup> vazbou v alespoň 95%. To je velký rozdíl od běžných, diamantu podobných, povrchů, které jsou obvykle amorfni, méně tvrdé a obsahují typicky alespoň 30% diamantu v sp<sup>2</sup> vazbě. Příprava těchto speciálních NCD



filmů je technicky náročná a je blíže popsána v metodice, kapitola 2. 3. 2.

### **1.2.3. Biodegradabilní stenty**

Další a zatím poslední revoluční myšlenkou je koncept plně vstřebatelných koronárních stentů. Podobné materiály se již v medicíně používají dlouho jako např. vstřebatelný šicí materiál. První vstřebatelné koronární stenty byly vyvinuty v Japonsku a Igaki-Tamai stenty byly v letech 1998 a 1999 předmětem klinického zkoumání, byly publikovány povzbudivé výsledky 6 měsíců po implantaci celkem 25 těchto stentů u 15 pacientů. (34) Další vývoj byl přerušen euforickým vývojem lékových kovových stentů a až v roce 2007 byl publikován první případ implantace vstřebatelného stentu potaženého everolimem. (35)

### **Současná technologie vstřebatelných stentů**

V roce 2014 je v různých fázích laboratorního i klinického vývoje několik desítek konceptů a níže prezentuji tři nejpokročilejší technologie.

Nejvíce klinických zkušeností je k dispozici se dvěma generacemi stentu **Absorb<sup>®</sup>** (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Tento balonkem implantovaný stent má kostru vyrobenou z polymeru poly-L-laktátu a tato kostra je potažena tenkou amorfní vrstvou směsi poly-L-laktátu s everolimem, která umožňuje kontrolované uvolňování everolimu po dobu cca 3 měsíců. Implantát není RTG kontrastní, ale na každém konci stentu jsou platinové značky, které umožňují angiografické zobrazení. „Struts“, česky nejspíše vlákna stentu, mají průsvit (tloušťku) 156 mikrometrů (u běžných kovových stentů je to zhruba 60-80 mikrometrů). Plné vstřebání kostry stentu trvá v animálním experimentu 2-3 roky, potah s everolimem se vstřebává rychleji. (36) Stent Absorb je schválený pro rutinní, klinické použití v Evropě.

**Dreams<sup>®</sup>** stent (Biotronic, Bulach, Switzerland) je opět balonkem expandovaný, ovšem materiálem není polymer, ale slitina magnezia s

povrchem vylučujícím paclitaxel. Tento materiál není RTG kontrastní a stent nemá značky. Průsvit vlákna stentu je 125 mikrometrů. Proces resorpce trvá 9-12 měsíců.(37) Mechanické vlastnosti tohoto stentu jsou podobné současným kovovým stentům včetně schopnosti značného "přefouknutí". Dreams stent zatím neobdržel CE značku.

**DESolve**<sup>®</sup> stent (Elixir Medical, Sunnyvale, CA, USA) je opět balonkem implantovaný stent z polymeru poly-L-laktátu potažený cytostatickou látkou, v tomto případě se jedná o myolimus. Průsvit vlákna stentu je 150 mikrometrů. Struktura stentu poskytuje dostatečnou radiální sílu po dobu 3 měsíců a proces resorpce trvá 1-2 roky (předneseno A.Abizaid na kongresu Euro PCR v roce 2013). Zajímavou vlastností tohoto stentu je schopnost samoexpanze, což vede ke zlepšení apozice stentu ke stěně cévy. Postdilatace tohoto stentu balonkem o 1 mm větším nevede k porušení integrity stentu a vzniku fraktur. Osvědčení CE získal DESolve stent v květnu 2013.

#### **Klinické studie se vstřebatelnými stenty**

ABSORB A studie zařadila 30 pacientů se stabilní anginou pectoris a s jednou nativní, krátkou koronární stenózou na tepně kalibru 3.0 mm a testovala první generaci stentu Absorb (verze 1.0).(38) Angiografická ztráta lumen po 6 měsících byla  $0.44 \pm 0.35$  mm. Intravaskulární ultrazvuk (IVUS) prokázal, že tato ztráta lumen není způsobena neointimální hyperplázií (restenózou), ale zmenšením velikosti stentu, nejspíše v důsledku malé radiální síly stentu Absorb verze 1.0. Byly publikovány výborné výsledky čtyřletého klinického sledování - vyskytla se pouze jedna kardiální příhoda (infarkt myokardu bez ST elevací) a nebyla zaznamenána žádná trombóza ve stentu.(39)

ABSORB B studie zařadila 101 pacientů se stabilní anginou pectoris a s jednou nativní, krátkou stenózou vhodnou k implantaci stentu o velikosti 3.0/18mm; byly použity stenty Absorb verze 1.1, tedy druhá generace se zvýšenou radiální silou. B.Chevalier prezentoval čtyřleté klinické sledování těchto pacientů na kongresu TCT na podzim roku 2013, opět s excelentními výsledky a opět bez výskytu

trombózy ve stentu. Po 6 měsících byla dokumentována malá ztráta lumen ( $0.19 \pm 1.18$  mm) a velmi dobré pokrytí vláken stentu endotelem a podobné výsledky byly potvrzeny i po 12, 24 a 36 měsících. (37, 38)

BIOSOLVE-I studie zařadila 46 pacientů se stabilní či nestabilní anginou pectoris a 1 nebo 2 nativními a krátkými (12 mm a méně) lézemi na tepně o průměru mezi 3.0 a 3.5 mm; používala stent Dreams (velikosti 3.25/16 mm nebo 3.5/16 mm). Ztráta lumen po 6 měsících byla  $0.65 \pm 0.50$  mm; subanalýza (7 pacientů) prokázala dobrou apozici stentu s 97.2% vláken v kontaktu se stěnou tepny. Klinická potřeba revaskularizace intervenované léze za 12 měsíců byla 4.6%. (37) Byly prezentovány výsledky tříletého sledování (M.Haude, TCT 2013) a nevyskytly se žádné další klinické příhody ani trombóza ve stentu.

DESolve Nx studie zařadila 126 pacientů s většinou stabilními symptomy a jednou krátkou nativní koronární stenózou na tepně o průměru mezi 3.0 a 3.5 mm. Ztráta lumen při kontrolní koronarografii po 6 měsících byla  $0.21 \pm 0.34$  mm. Závažné klinické události se po 12 měsících sledování vyskytly u 5.7% pacientů a byla popsána jedna trombóza ve stentu (M.Leon and S.Verheye, kongres TCT 2013).

Lze tedy shrnout, že prvotní klinické studie se třemi plně vstřebatelnými koronárními stenty zařadily celkem 303 pacientů s většinou stabilní formou koronární nemoci. Intervenované léze byly pečlivě vybrány tak, aby umožnily implantaci stentů s předem danou velikostí - jednalo se o nové, krátké a obecně řečeno „jednoduché“ stenózy. Akutní, procedurální výsledky byly výborné a všechny studie poskytly data o kontrolní koronarografii za 6 měsíců po implantaci a tyto angiografické výsledky byly velmi dobré. Snad ještě důležitější je fakt, že nebyly zaznamenány žádné nežádoucí efekty, vyskytla se pouze jedna trombóza ve stentu.

## **2. Původní práce**

### **2.1. Predikce zlepšení střední ischemické mitrální regurgitace po izolované chirurgické revaskularizaci myokardu**

#### **2.1.1. Cíl**

Cílem naší práce bylo identifikovat parametry, které predikují pooperační zlepšení středně významné ischemické mitrální regurgitace u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují chirurgickou koronární revaskularizaci bez výkonu na mitrální chlopni

#### **2.1.2. Metodika**

Populace pacientů: Studijní soubor tvořilo 135 konsekutivních pacientů (věk 65±9 let, 81% muži) s ischemickou chorobou srdeční a současně přítomnou středně významnou ischemickou mitrální regurgitací, kteří byli indikováni k chirurgické koronární revaskularizaci myokardu v elektivním, neurgentním termínu. Vstupní kritéria byla: (i) stabilní systolická dysfunkce levé komory s ejekční frakcí maximálně 45% po dobu alespoň 3 měsíců a současně (ii) stabilní hemodynamicky středně významná (vena contracta šíře 0.3 cm až 0.7 cm, plocha jetu/plocha levé síně 20–40%) IMR při dvou vyšetřeních s odstupem alespoň 1 měsíce a beze změny klinické situace. Dále bylo nutné, aby byla splněna dvě morfologická a fyziologická kritéria: (i) přítomnost apikálního vytažení cípů mitrální chlopně a (ii) absence organického postižení mitrální chlopně.(40) Pacienti se změnou klinického nálezu, s epizodou srdečního selhání v předchozích 30 dnech, s akutním koronárním syndromem v předchozích 3 měsících a s významnou aortální chlopenní vadou byli z naší práce vyloučeni. Kontrolní skupinu tvořilo 62 konsekutivních pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří také byli indikováni k elektivní chirurgické koronární revaskularizaci, ale mitrální regurgitace byla buď žádná (triviální), nebo lehká. Všichni pacienti měli provedenou pouze revaskularizaci s žilními nebo tepennými štěpy jako jediným výkonem. Pacienti s dalším kardiochirurgickým výkonem, jako například remodelací levé komory, aneurysmektomií,

plastikou mitrální chlopně nebo ablačním zákroku byli vyloučeni. Tato studie byla schválena etickou komisí obou zúčastněných institucí (FNKV a Kardiovaskulární centrum Aalst, Belgie) a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do tohoto výzkumu.

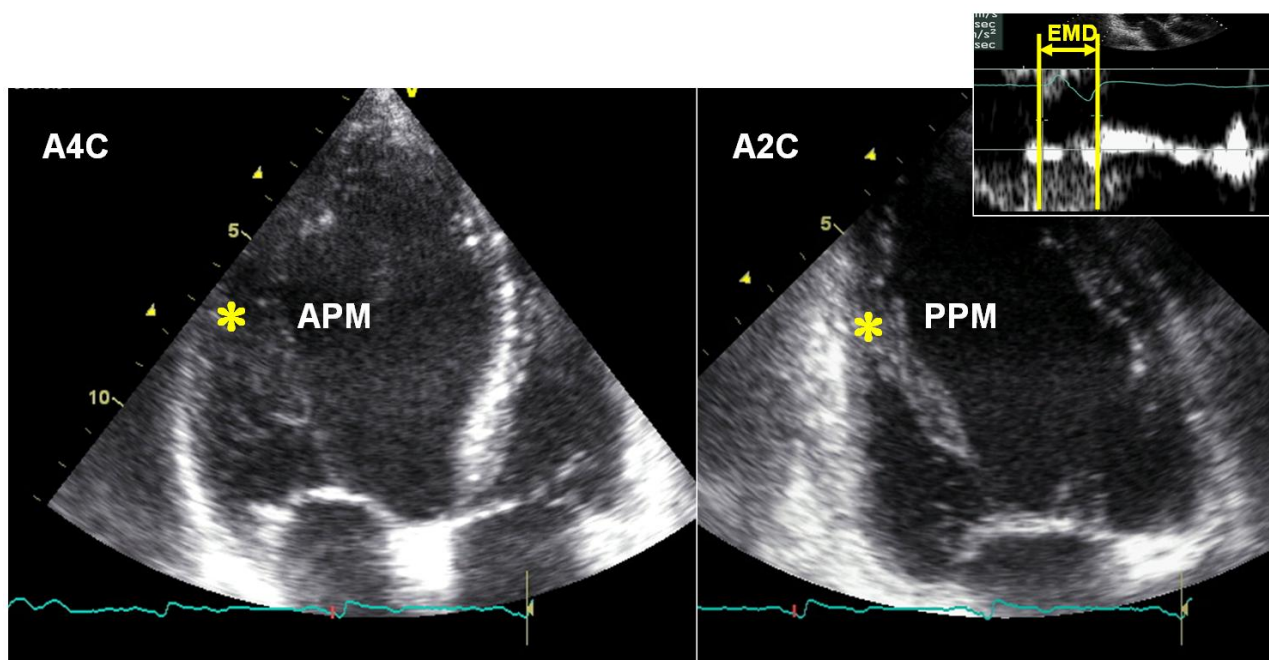
Protokol studie: základní charakteristiky byly zaznamenány během jednoho týdne před operací - každý pacient podstoupil detailní echokardiografické vyšetření včetně tkáňového Dopplerovského zobrazení (TDI), posouzení významnosti mitrální regurgitace, objemů a ejekční frakce levé komory. V rámci výzkumného protokoly byla hodnocena dysynchronie mezi papilárními svaly. Dále každý pacient podstoupil vyšetření scintigrafie myokardu technikou SPECT (single photon emission computed tomography), s hodnocením perfuse myokardu pomocí technetium-99<sup>m</sup> tetrofosminu a s hodnocením viability myokardu pomocí vychytávání glukosy značené fluorem (F18-fluorodeoxyglukóza). Echokardiografické a klinické vyšetření bylo opakováno za 1 rok po kardiochirurgické operaci a poté byli pacienti sledováni pouze klinicky.

Echokardiografie: všechna vyšetření byla provedena s komerčně dostupnými přístroji vybavenými technikou TDI. Objemy a ejekční frakce levé komory byly hodnoceny v apikální čtyřdutinové a dvoudutinové projekci s použitím biplanární Simpsonovy metody. TDI bylo prováděno v pulsním módu.(41) Ve stručnosti, ve všech třech apikálních projekcích byly zaznamenány longitudinální rychlosti myokardu ve středních segmentech přední, spodní, laterální a zadní stěny levé komory. Záznam z oblastí myokardu přiléhajících k oběma papilárním svalům byl také nahrán. Zisk a filtry byly upraveny k získání optimální signál z tkáně myokardu. Rychlosti myokardu byly zaznamenány na konci výdechu s rychlostí záznamu 100 mm/s. Všechna vyšetření byla uložena v digitálním formátu, který umožňuje pozdější (off-line) analýzu. Všechna měření byla hodnocena jako průměr ze tří následujících stahů.

Hodnocení významnosti IMR a morfologie mitrální chlopně: Všechna měření byla provedena v apikální čtyřdutinové projekci.

Kvantifikace IMR byla provedena podle měření šíře vena contracta a podle poměru plochy jetu v barevném dopplerovském modu k ploše levé síně. IMR byla hodnocena jako lehká (vena contracta  $<0.3$  cm, nebo plocha jetu/plocha levé síně  $<20\%$ ), střední (vena contracta mezi  $0.3$  cm a  $0.7$  cm, plocha jetu/plocha levé síně  $20-40\%$ ) nebo významná (vena contracta  $>0.7$  cm, plocha jetu/plocha levé síně  $>40\%$ ) (25, 42) Variabilita vyšetření (intra- and inter-observer) při hodnocení parametru plocha jetu/plocha levé síně byla velmi malá ( $9.3\%$  a  $10.8\%$ ). „Tenting“, česky nejspíše vytažení cípů mitrální chlopně, bylo hodnoceno v mid-systole jako plocha ohraničená mitrálním anulem a cípy mitrální chlopně. (43) Výška koaptace byla měřena jako vzdálenost místa koaptace mitrálních cípů v kolmici na rovinu mitrálního anulu. (43) Velikost mitrálního anulu byla měřena na konci diastoly. Plocha jetu i plocha levé síně byly měřeny pomocí dvojrozměrné planimetrie. Hodnocení dysynchronie mezi papilárními svaly vyžaduje měření časového zpoždění mezi začátkem komplexu QRS na EKG a začátkem systolické vlny na záznamu TDI nejbližší k papilárním svalům. Nejčastěji se pro přední papilární sval jednalo o střední segment laterální ( $71\%$ ) a přední ( $29\%$ ) stěny levé komory a pro zadní papilární sval o střední segment spodní ( $82\%$ ) a zadní ( $18\%$ ) stěny levé komory. Dysynchronie papilárních svalů byla hodnocena jako rozdíl těchto časových intervalů. (44, 45) Metodologie je ukázána na Obrázku 6.

Hodnocení viability myokardu pomocí scintigrafie: Ve zkratce (detailní popis lze nalézt v literatuře) (41), technetium-99m tetrofosmin ( $600$  MBq) byl vstříknut nitrožilně k posouzení perfuse myokardu v klidu. Po lehkém jídle a po podání Acipimoxu, F18-fluorodeoxyglukóza ( $185$  MBq) byla podána nitrožilně k posouzení myokardiálního metabolismu glukózy. Dvojizotopové simultánní zobrazení bylo provedeno po  $45$  minutách s použitím kolimátorů s vysokou energií -  $511$ -keV. Získaná data byla zobrazena pomocí polárních map, normalizovaných na maximální aktivitu odpovídající  $100\%$ . K posouzení viability byly tyto polární mapy rozděleny na  $16$  segmentů.



**Obrázek 6.** Příklad ilustrující hodnocení dysynchronie mezi papilárními svaly. Vlevo lokalizace base předního papilárního svalu (APM) v apikální čtyřdutinové projekci (AP4) a vpravo lokalizace zadního papilárního svalu (PPM) v apikální dvoudutinové projekci (AP2), base obou papilárních svalů jsou označeny hvězdičkou. Měření elektromechanického zpoždění (EMD) je demonstrováno vpravo nahoře jako čas od začátku QRS komplexu na EKG do začátku systolické vlny v TDI záznamu. Rozdíl EMD měření při basi obou papilárních svalů definuje dysynchronii mezi papilárními svaly.

Segmenty s normální perfusí technetium-99m tetrofosminem a segmenty s perkusními defekty, ale přítomným metabolismem F18-fluorodeoxyglukózy (perfusion-metabolism mismatch) byly považovány za viabilní. Segmenty s redukovanou perfusí a současně redukováným metabolismem glukózy byly považovány za neviabilní.

Statistická analýza: Data jsou vyjádřena jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka nebo jako medián a „interquartile range (IQR)“. Dvoustranný párový a nepárový Studentův t-test nebo Pearsonův korelační koeficient byly použity jak potřeba. Fisherův exaktní test byl použit k porovnání kategorických proměnných ve 2x2 kontingenčních tabulkách. Pokud měly kontingenční tabulky více než

2 řádky či sloupce, byl použit Chi-square test. ROC křivka (receiver-operator characteristics) byla sestrojena k nalezení optimálních hodnot, které by u parametrů jako je dysynchronie mezi papilárními svaly a počet dysfunkčních, ale viabilních segmentů předpovídaly zlepšení ischemické mitrální regurgitace. Mnohočetné logistické regrese byly využity k definování nezávislých prediktorů zlepšení IMR. Coxův proporční model rizika byl použit k identifikaci nezávislých predátorů úmrtí (z jakékoliv příčiny) a rizika rehospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Pro všechny testy byla použita hladina významnosti  $p < 0.05$  a všechny analýzy byly provedeny s pomocí software SPSS verze 13.

### 2.1.3. Výsledky

Šest pacientů (4.4%) zemřelo v perioperačním období a dalších 8 pacientů (6.2%) se nedožilo jednoho roku po provedení chirurgické revaskularizace myokardu. Zbýlých 121 pacientů mělo klinickou kontrolu a echokardiografické vyšetření za 12 měsíců a bylo zahrnuto do naší analýzy. 57 pacientů mělo jen triviální/žádnou nebo lehkou IMR a tvořilo skupinu se zlepšením IMR. Naopak, u 64 pacientů nedošlo k žádnému zlepšení významnosti IMR a tito pacienti tvořili skupinu selhání terapie. V této skupině bylo 30 pacientů, kde nedošlo k žádné změně významnosti IMR, ale také 34 pacientů, u nichž se IMR dokonce zhoršila. Při analýze základních charakteristik souboru je patrné, že pacienti se střední IMR měli více vyjádřenou dušnost ve srovnání s kontrolní skupinou (triviální nebo lehká IMR). Všechny další základní charakteristiky byly podobné u všech skupin., viz. Tabulka 1. Kompletní revaskularizace (tedy našití tepenného či žilního štěpu na každou tepnu s významnou stenosou) byla dosažena u 83% pacientů. Tabulka 2 ukazuje data z echokardiografického a scintigrafického vyšetření před a za 12 měsíců po kardiochirurgické operaci. Nebyl nalezen významný rozdíl v hodnotách krevního tlaku a tepové frekvence. Kontrolní skupina měla před operací významně menší velikost levé síně, velikost mitrálního anulu, koaptační výšku a další parametry



spojené s významností IMR ve srovnání s oběma skupinami se středně významnou IMR. Kontrolní skupina měla také více viabilního myokardu a málo dysynchronie mezi papilárními svaly. Velikost levé komory jako ukazatel remodelace byla podobná mezi všemi skupinami. Před operací měla skupina se zlepšením IMR po operaci významně ( $p < 0.001$ ) více viabilního myokardu a také méně dysynchronie mezi papilárními svaly ve srovnání se skupinou bez zlepšení po operaci. Nenalezli jsme rozdíl v žádných dalších parametrech včetně parametrů popisujících morfologii mitrální chlopně. Po 12 měsících skupina se zlepšením IMR měla také významné zmenšení velikosti levé komory a menší výšku koaptace a „tenting area“ – tyto parametry byly dokonce podobné jako v kontrolní skupině před operací.

Naopak, ve skupině bez zlepšení IMR po operaci nedošlo ke zmenšení levé komory a morfologické parametry mitrální chlopně se ve srovnání s předoperačními hodnotami nezměnily. Po 12 měsících byla dysynchronie mezi papilárními svaly 3.4 krát větší ve skupině bez zlepšení IMR oproti skupině se zlepšením IMR.

Prediktivní faktory zlepšení IMR: dle ROC analýz byly (i) počet dysfunkčních, ale viabilních segmentů s mezní hodnotou  $n \geq 5$  segmentů (plocha pod křivkou = 0.74) a (ii) malá předoperační dyssynchronie mezi papilárními svaly s rozdílem  $< 60$  ms (plocha pod křivkou = 0.87) nejpřesnějšími ukazateli, které identifikovaly pacienty, u kterých poté dojde ke zlepšení IMR (obrázek 7). Předoperační dyssynchronie mezi papilárními svaly s rozdílem  $< 60$  ms měla nejlepší schopnost předpovědět zlepšení IMR s pozitivní prediktivní hodnotou 89% a negativní prediktivní hodnotou 85% (obrázek 8).

**Tabulka 1.** Základní charakteristika kontrolní skupiny (žádná nebo lehká IMR) a dvou skupin se střední IMR – skupina se zlepšením po 12 měsících a skupina bez zlepšení po 12 měsících.

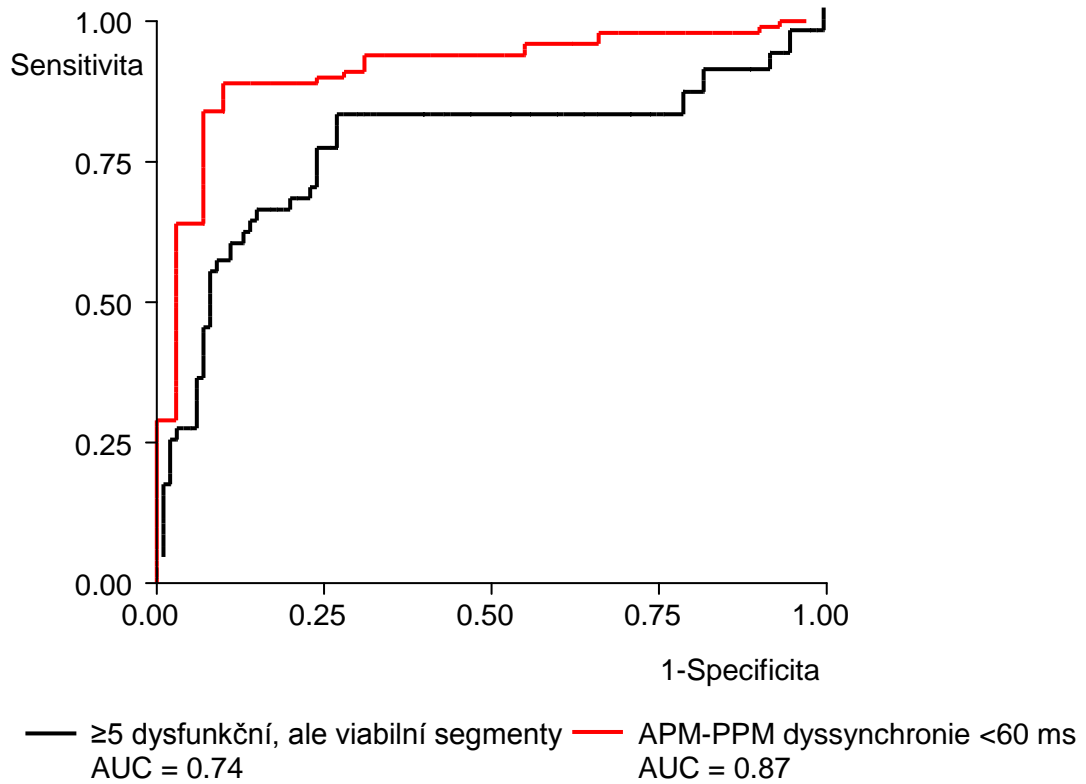
	Kontrolní skupina (n=60)	Skupina se zlepšením (n=57)	Skupina bez zlepšení (n=64)	P hodnota mezi skupinami se zlepšením a bez zlepšení
Věk, roky	65±10	64±8	65±6	NS
Muži, n(%)	50 (83)	43 (75)	53 (83)	NS
NYHA	1.8±0.8	2.5±0.9*	2.7±1.0*	NS
Angina pectoris, n(%)	48 (80)	46 (81)	52 (81)	NS
Diabetes mellitus, n(%)	17 (28)	15 (26)	22 (34)	NS
Předchozí IM, n(%)	45 (75)	45 (79)	50 (78)	NS
Přední stěna, n(%)	21 (35)	19 (33)	20 (31)	NS
Jiná stěna, n(%)	24 (40)	26 (46)	30 (47)	NS
QRS trvání, ms	105±25	107±36	111±30	NS
Blok levého raménka, n(%)	15 (25)	12 (21)	17 (27)	NS
Fibrilace síní, n(%)	3 (5)	5 (9)	5 (8)	NS
Počet štěpů, n	3.4±1.2	3.5±1.4	3.3±1.6	NS

\* $p < 0.001$  versus Kontrolní skupina; IM = infarkt myokardu

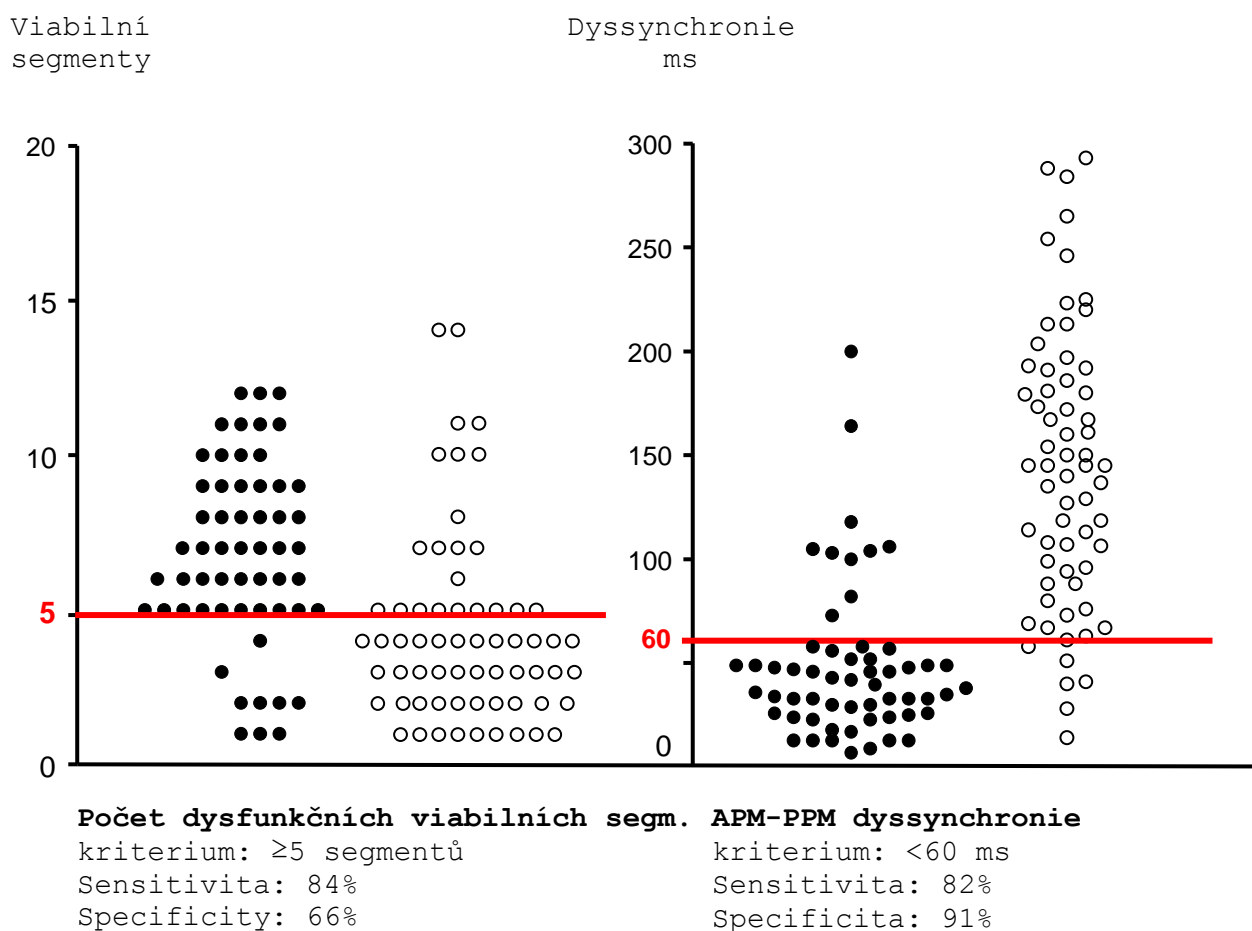
**Tabulka 2.** Echokardiografické a scintigrafické parametry u jednotlivých skupin pacientů, před operací a za 12 měsíců poté

		Kontrolní skupina (n=60)	Skupina se zlepšením (n=57)	Skupina bez zlepšení (n=64)	P hodnota mezi skupinami s a bez zlepšení
Střední arteriální tlak, mmHg	PRE	98	102	105	NS
	12-MO	100	96	104	NS
Tepová frekvence, /min	PRE	79	81	75	NS
	12-MO	75	76	68	NS
Dysfunkční, ale viabilní segmenty, n(%)	PRE	5.0±2.9	6.4±3.3‡	3.8±3.2‡	<0.001
Ejekční frakce LK, %	PRE	33±9	35±10	34±10	NS
	12-MO	39±10	47±9‡¶	37±15§	<0.001
End-diastolický objem LK, ml	PRE	157±54	162±51	171±62	NS
	12-MO	139±81	138±42	162±81†	<0.05
End-systolický objem LK, ml	PRE	113±46	115±48	122±53	NS
	12-MO	90±44	94±41	115±68†	<0.01
Plocha levé síně, cm <sup>2</sup>	PRE	21±6	25±5*	24±6*	NS
	12-MO	19±6§	21±7	25±6†	<0.05
APM-PPM dyssynchronie, ms	PRE	31±31	44±35	156±89‡	<0.001
	12-MO	36±38	41±37	115±79‡¶	<0.001
IMR plocha jetu/plocha LS, %	PRE	NA	29±8	28±7	NS
	12-MO	NA	11±6¶	36±10	<0.001
Velikost mitrálního anulu, mm	PRE	32±6	38±4*	39±5†	NS
	12-MO	30±6	32±5§	38±7†	<0.05
Koaptační výška, cm	PRE	0.8±0.4	1.1±0.3†	1.0±0.4†	NS
	12-MO	0.7±0.3§	0.8±0.2	1.0±0.2†	<0.05
Tenting area, cm <sup>2</sup>	PRE	1.8±0.6	2.5±0.8†	2.6±0.9†	NS
	12-MO	1.6±0.7	1.7±0.6¶	2.7±1.0‡	<0.01

APM = přední papilární sval, IMR = ischemická mitrální regurgitace, LS = levá síň, LK = levá komora, PPM = zadní papilární sval, \*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 vs. control group, §p<0.05, ||p<0.01, ¶p<0.001 PRE operation versus 12-MO nth follow-up



**Obrázek 7.** ROC křivky jako způsob zobrazení predikce zlepšení IMR podle viabilních segmentů a dyssynchronie papilárních svalů



**Obrázek 8.** Analýza individuálních hodnot viabilních segmentů a dyssynchronie papilárních svalů ve vztahu k rozlišení efektu na ischemickou mitrální regurgitaci. Skupina se zlepšením IMR (plné kroužky) a skupina bez zlepšení (prázdné kroužky)

Tabulka 3 ukazuje pacienty rozdělené do tří skupin podle počtu segmentů s přítomnou viabilitou a podle přítomnosti či absence významné dyssynchronie mezi papilárními svaly definované hodnotou  $\geq 60$  ms nebo  $< 60$  ms. Také jsou v tabulce uvedeny výsledky analýzy viability v segmentech přilehlých k papilárním svalům. Velká většina (93%) pacientů s viabilním myokardem a současně absencí významné dyssynchronie papilárních svalů měla za 12 měsíců po výkonu významné zlepšení IMR a u žádného z těchto pacientů nedošlo ke zhoršení IMR. Naopak, pouze u 34% pacientů s dyssynchronií a u

18% pacientů s neviabilním myokardem došlo ke zlepšení IMR; u 32% a 49% těchto pacientů došlo k progresi do významné IMR. Ve skupině pacientů se zlepšením IMR byla prokázána viabilita myokardu v segmentech přiléhajících k papilárním svalům statisticky významně častěji ( $p < 0.001$ ), než ve skupině bez zlepšení IMR. Metodou logistické regrese včetně zahrnutí předoperačních parametrů bylo zjištěno, že pouze přítomnost alespoň pěti viabilních segmentů (OR 1.45; 95%CI 1.22–1.89;  $p < 0.001$ ) a absence významné (<60 ms) dysynchronie mezi papilárními svaly (OR 1.49; 95%CI 1.29–1.72;  $p < 0.001$ ) byly nezávisle na sobě spojeny se zlepšením IMR.

Klinické výsledky: tato analýza zahrnovala všechny pacienty u kterých bylo zvažováno zařazení do studie nebo byli součástí kontrolní skupiny, počet těchto pacientů byl  $n = 197$ . Pacienti byli klinicky sledováni po dobu necelých 3 let (medián 951 dní, IQR 672–1151 dní) a podařilo se dosáhnout kompletního sledování stran mortality. Mortalita za 30 dní byla 4.1% a celková mortalita byla 15.9%. Dalších 9.5% pacientů bylo hospitalizováno z důvodu zhoršení srdečního selhání. Tabulka 4 ukazuje klinické výsledky ve všech skupinách. Kontrolní skupina a skupina se zlepšením IMR měly průměrnou funkční klasifikaci NYHA mezi stupněm I a II. Naopak, pacienti ve skupině bez zlepšení IMR měli výrazně horší funkční kapacitu. Podobně, pacienti ze skupiny se zlepšením IMR udávali častěji zlepšení svých obtíží po chirurgické revaskularizaci myokardu než pacienti z obou zbývajících skupin. Celková a pozdní mortalita ukázaly trend k horším výsledkům u skupiny bez zlepšení IMR s hladinou statistické významnosti  $p = 0.09$ , resp. 0.06. Naopak, 30. denní mortalita byla podobná ve všech skupinách. Pacienti ze skupiny bez zlepšení IMR měli vyšší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání než pacienti z obou dalších skupin. Podobně, kombinovaný ukazatel mortality a/nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl také častější ve skupině bez zlepšení IMR. Tabulka 5 demonstruje nezávislé rizikové faktory pro celkovou mortalitu a pro hospitalizace pro srdeční selhání. Opět,

přítomnost středně významné IMR před operací, rozsah viabilního myokardu a dysynchronie mezi papilárními svaly byly nejsilnějšími prediktivními faktory výsledků v klinickém sledování.

**Tabulka 3.** Vztah mezi viabilitou myokardu, dyssynchronií mezi papilárními svaly a stupněm IMR za 12 měsíců po chirurgické revaskularizaci myokardu

	Skupina se zlepšením	Skupina bez zlepšení	
	Žádná/lehká IMR (n=57)	Střední IMR (n=30)	Významná IMR (n=34)
≥5 viabilní segment a APM-PPM dyssynchronie <60 ms (n=41)	38 (93%)	3 (7%)	0
Viabilita v segmentech blízko papilárních svalů Oba svaly / jeden sval/ žádný sval	19 (50%) / 13 (34%) / 19 (16%)	1 (34%) / 1 (33%) / 1 (33%)	NA
≥5 viabilní segmenty a APM-PPM dyssynchronie ≥60 ms (n=29)	10 (34%)	10 (34%)	9 (32%)
Viabilita v segmentech blízko papilárních svalů Oba svaly / jeden sval/ žádný sval	6 (60%) / 2 (20%) / 2 (20%)	2 (20%) / 4 (40%) / 4 (40%)	1 (11%) / 2 (22%) / 6 (67%)
<5 viabilní segmenty (n=51)	9 (18%)	17 (33%)	25 (49%)
Viabilita v segmentech blízko papilárních svalů Oba svaly / jeden sval/ žádný sval	6 (67%) / 2 (22%) / 1 (11%)*	2 (12%) / 2 (12%) / 13 (76%)	0 (0%) / 6 (24%) / 1 9 (76%)

\* $p < 0.001$  skupina se zlepšením versus skupina bez zlepšení (Chi-square test)

**Tabulka 4.** *Klinické výsledky ve všech skupinách*

	Kontrolní skupina (n=62)	Skupina se zlepšením (n=64)*	Skupina bez zlepšení (n=71)*
NYHA	1.2±0.5	1.3±1.0	2.4±0.9‡
Zlepšení po CABG, n(%)	43 (69)	55 (86) †	35 (49) †
Celková mortalita, n(%)	10 (16.1)	9 (14.1)	19 (26.8)
30-denní mortalita, n(%)	2 (3.2)	3 (4.7)	3 (4.2)
Mortalita po 30 dnech, n(%)	8 (13.3)	6 (9.8)	16 (23.5)
Hospitalizace pro srdeční selhání, n(%)	1 (1.7)	3 (4.9)	14 (20.1) †\$
Úmrtí a/nebo hospitalizace pro srdeční selhání, n(%)	11 (17.7)	12 (18.8)	33 (46.5) †

\* Pacienti (n = 14) kteří zemřeli před 12 měsíci, byli rovnoměrně rozděleni do skupiny s a bez zlepšení. †p<0.05, ‡p<0.001 vs. Kontrolní skupina; \$p<0.01; ||p<0.001 vs. Skupina se zlepšením; CABG = chirurgická revaskularizace myokardu;

**Tabulka 5.** *Nezávislé předoperační rizikové faktory pro kombinovaný ukazatel celkové mortality a hospitalizace pro srdeční selhání*

	Multivariantní analýza	
	HR (95% CI)	p
Věk	1.11 (1.00–0.21)	<0.05
Diabetes mellitus	1.22 (1.05–1.44)	<0.05
NYHA > II	1.32 (1.15–1.47)	<0.05
Ejekční frakce LK ≤30%	1.35 (1.15–1.53)	<0.05
Středně významná IMR	2.34 (1.51–3.88)	<0.001
≥5 dysfunkčních viabilních segmentů	0.52 (0.41–0.64)	<0.001
APM-PPM dyssynchronie ≥60 ms	2.77 (2.01–3.62)	<0.001

CI = konfidenční interval; HR = hazard ratio



#### 2.1.4. Diskuse

Cílem naší práce bylo zjistit prediktory zlepšení středně významné IMR po provedení izolované chirurgické koronární revaskularizace myokardu, tedy bez výkonu na mitrální chlopni. Hlavní výsledky lze shrnout takto: (i) před chirurgickou revaskularizací myokardu, velký rozsah viabilního myokardu a absence dysynchronie mezi papilárními svaly jsou hlavními a nezávislými prediktory dlouhodobého zlepšení IMR. Zlepšení IMR je spojeno s reverzní remodelací LK a současným zlepšením morfologických parametrů mitrální chlopně, (ii) vývoj středně významné IMR po provedení izolované chirurgické revaskularizace myokardu lze předpovědět pomocí hodnocení viability myokardu a dysynchronie mezi papilárními svaly před operací, (iii) zlepšení IMR je spojeno se zlepšením symptomů i dlouhodobé prognózy pacientů, zatímco persistence nebo zhoršení střední IMR může být známkou špatné prognózy. Tedy lze říci, že vyšetření viability myokardu a dysynchronie papilárních svalů může poskytnout užitečné informace, které lze použít pro správné klinické rozhodnutí, zda má či nemá být současně s elektivní koronární revaskularizací provedena i plastika mitrální chlopně.

Možnosti a indikace chirurgické léčby IMR: IMR je u pacientů indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu častým nálezem a její výskyt je asociován s horší dlouhodobou prognózou, nezávisle na dalších parametrech a stupni dysfunkce LK. (24, 25, 46-48) Protože významná ischemická mitrální regurgitace se obvykle nezlepší po prosté revaskularizaci, (20, 49, 50) existuje v současnosti konsensus expertů (24, 25), který doporučuje v této situaci provést plastiku mitrální chlopně současně s revaskularizační operací. Na druhou stranu, u pacientů se střední IMR je indikace k současnému výkonu na mitrální chlopni velmi sporná. Tito pacienti mají vyšší mortalitu než podobní pacienti bez IMR a u mnoha z nich dochází s časem k progresi této vady. (22) Naše práce potvrzuje tato pozorování: persistující IMR po chirurgické revaskularizaci myokardu je spojena s horšími

klinickými výsledky a u 28.1% pacientů došlo během 12 měsíců ke zhoršení IMR. Naopak, pacienti, u kterých se IMR zlepšila, měli v naší studii podobnou mortalitu jako pacienti, kteří měli IMR před operací žádnou či lehkou. Z toho by se dalo usuzovat, že provedení plastiky mitrální chlopně u pacientů se střední IMR by mělo zlepšovat prognózu pacientů. Toto je však v rozporu s několika nedávno publikovanými pracemi (21, 46, 49, 51, 52), které neprokázaly dlouhodobé zlepšení prognózy po kombinovaném výkonu ve srovnání se samotnou revaskularizací. Tyto poněkud překvapivé výsledky by mohly být (alespoň částečně) vysvětleny vysokou rekurencí IMR během prvních let i po plastice mitrální chlopně s výborným pooperačním výsledkem, ale hlavně dobře prokázanou vyšší perioperační mortalitou kombinovaného výkonu.(19, 43, 49, 50, 53-55) Některé práce také prokázaly zlepšení IMR po prosté revaskularizaci.(18, 19). Toto nás vede k domněnce, že u některých, selektovaných pacientů se středně významnou IMR může prostá revaskularizace bez výkonu na mitrální chlopni vést jak ke zlepšení IMR, tak i ke zlepšení symptomů a prognózy nemocných, bez zvýšeného rizika spojeného s kombinovaným výkonem.

Viabilita myokardu a dyssynchronie u pacientů před chirurgickou koronární revaskularizací. Několik prací dobře prokázalo, že přítomnost viabilního myokardu je těsně svázána se zlepšením systolické funkce LK a dobrou dlouhodobou prognózou pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu.(56, 57) Campwala pozoroval jasnou asociaci mezi regresí IMR a reverzní remodelací LK, což podporuje teorii významné role viability myokardu.(58) V naší práci redukce IMR byla také spojena s reverzní remodelací LK a zlepšením geometrie mitrální chlopně. Zdá se tedy, že obnovení funkce viabilního myokardu je nezbytné ke zlepšení funkce mitrální chlopně. Již dříve publikované práce ukázaly, že lokální remodelace LK s apikálním a posteriorním posunem papilárních svalů je jedním z hlavních faktorů vedoucích ke vzniku IMR nezávisle na celkovém postižení LK.(59-63) V souhlasu s těmito pracemi, i naše práce prokazuje, že přítomnost viabilních segmentů v blízkosti

papilárních svalů je důležitá pro redukci IMR. Pravděpodobným mechanismem je lokální reverzní remodelace se zlepšením postavení a geometrie papilárních svalů a redukce „tenting area“ mitrální chlopně. Nástup dysynchronie levé komory je považován za známku pokročilé dysfunkce LK a nese s sebou nepříznivou prognózu pro pacienty se srdečním selháním.(64) Resynchronizace kontrakcí LK pomocí revaskularizace nebo biventrikulární stimulace vede ke zlepšení funkce LK, zmenšení mitrální regurgitace a také ke zlepšení prognózy pacientů.(44, 65-68) Několik prací také ukázalo, že hlavním mechanismem vedoucím ke zmenšení mitrální regurgitace pomocí biventrikulární stimulace je synchronizace kontrakce papilárních svalů.(44, 45, 67-69) V této práci jsme ukázali, že u pacientů s významnou dyssynchronií mezi papilárními svaly se IMR nezlepšovala po provedení revaskularizace. To by mohlo znamenat, že u takových pacientů jiná intervence, například biventrikulární stimulace, může hrát podstatnou roli a může být předmětem dalšího výzkumu.(41)

Limitace: Hodnocení významnosti mitrální regurgitace je velmi obtížné a může se měnit v čase. Přesnost hodnocení významnosti ischemické mitrální regurgitace by mohla být zlepšena při použití metody PISA (proximal isovelocity surface area). Zvolili jsme hodnocení dvěma doplňujícími se metodami zkušeným echokardiografistou s vyšetřením na stejném přístroji se stejným nastavením. Byli jsme si vědomi vlivu krevního tlaku a srdeční frekvence na toto hodnocení a tyto hodnoty byly při vstupním vyšetření a v dalším klinickém sledování podobné. Dokumentovali jsme nízkou variabilitu prováděných měření v naší laboratoři. Důležité také je, že jsme hodnotili změnu ve významnosti IMR spíše než absolutní hodnoty. V souhrnu se domníváme, že námi zvolená metodologie je kvalitní a je velmi nepravděpodobné, že by vedla k významnému zkreslení výsledků.

V naší práci jsme považovali lehkou IMR při ročním sledování za příznivý nález. Nedávno publikovaná práce Lancellottiho a kolegů (70) ukázala, že významné zvýraznění IMR při zátěži je spojeno

s horší prognózou pacientů. Lze tedy předpokládat, že použití této metodologie by mohlo u pacientů se středně významnou IMR přispět k určení optimální terapeutické strategie u těchto pacientů.

#### **2.1.5. Závěr**

Ischemická mitrální regurgitace je primárně, patofyziologicky nemocí levé komory se sekundárním postižením geometrie mitrální chlopně, včetně papilárních svalů a cípů. Je proto logické, že kauzální terapie této choroby by se měla primárně zaměřit na terapii levé komory a až poté zvažovat zákroky na mitrální chlopni, jako je např. všítní anulárního kroužku. V této práci jsme potvrdili tuto patofyziologickou domněnku a prokázali, že u pacientů se současně přítomným viabilním myokardem a absencí dysynchronie papilárních svalů lze spolehlivě očekávat zlepšení střední ischemické mitrální regurgitace po provedení chirurgické revaskularizace myokardu bez výkonu na mitrální chlopni. Naopak u všech ostatních pacientů, tedy při absenci viability a/nebo přítomnosti dysynchronie papilárních svalů, je efekt samotné chirurgické revaskularizace na zlepšení střední IMR nepredikovatelný a nespolehlivý. U těchto pacientů je tedy třeba zvážit výkon na mitrální chlopni, ale také resynchronizační terapii. Vyšetření viability před chirurgickou revaskularizací by tedy mohlo být užitečné ke spolehlivé identifikaci pacientů, kteří budou mít prospěch z jednodušší, méně rizikové samostatné chirurgické revaskularizace.

## **2.2. Patofyziologické parametry v predikci pětiletého přežití pacientů s ischemickou mitrální regurgitací - prospektivní registr Prague 9**

### **2.2.1. Cíl**

Data o incidenci, patofyziologii i prognóze pacientů s ischemickou mitrální regurgitací jsou často z 80. a 90. let 20. století. Primární perkutánní koronární intervence u pacientů s akutním infarktem myokardu se staly v našem kardiocentru rutinním postupem již od roku 1999. (28) Cílem naší práce je tedy definovat současnou populaci pacientů s IMR s důrazem na incidenci, základní patofyziologické parametry a jejich vztah k dlouhodobému osudu pacientů v pětiletém klinickém sledování.

### **2.2.2. Metodika**

Základní soubor je tvořen všemi pacienty, kteří podstupují diagnostickou srdeční katetrizaci v našem kardiocentru. Na základě vnitřních doporučených postupů jsou nálezy všech pacientů s nemocí tří tepen a/nebo s chlopenní srdeční vadou prezentovány na kardiokirurgickém indikačním semináři, tzv. „Heart Team“. Všichni pacienti mají před tímto seminářem také provedené transthorakální echokardiografické vyšetření s digitálním záznamem standardních projekcí. Základní vstupní kritéria do registru Prague 9 jsou shrnuta v Tabulce 6. Dále byli vyloučeni všichni pacienti s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku v posledních 2 týdnech a všichni pacienti se současně přítomnou hemodynamicky významnou aortální chlopenní vadou. V období od 1. 1. 2007 do 30. 6. 2008, 3677 pacientů mělo v našem kardiocentru provedenou koronarografii, z rutinní klinické indikace. 87 pacientů splnilo výše uvedená vstupní kritéria a byli zařazeni do prospektivního registru Prague 9. Terapie těchto pacientů byla standardní, s výjimkou 8 pacientů, kteří byli randomizováni do studie Prague 9 (4 do skupiny s výkonem na mitrální chlopni a 4 do skupiny s koronární revaskularizací). Tato multicentrická studie byla pro pomalý náběr pacientů ukončena a veškerá dále uvedená data se

týkají registru, nikoliv studie. Všichni pacienti po 1 roce od zařazení do registru podstoupili klinické a echokardiografické vyšetření na našem pracovišti. V prosinci 2012 byla s pomocí databáze Českého statistického úřadu zjištěna mortalita našich pacientů, včetně data úmrtí a udané příčiny úmrtí.

Echokardiografie: všechna vyšetření byla provedena na komerčně dostupných přístrojích vybavených možnostmi digitálního ukládání smyček a off-line analýzy. Standardní transthorakální vyšetření bylo provedeno před zařazením do registru a 1 rok poté včetně detailního hodnocení významnosti mitrální regurgitace dle parametrů uvedených v úvodu v části 1.1.4. Výborný souhlas uvnitř i mezi operátory byl v naší laboratoři dokumentován již dříve.(71) Velikost levé komory v diastole i systole byla preferenčně měřena v M-modu v parasternální dlouhé ose. Všechny rozměry byly indexovány na povrch těla.

Statistická analýza: data jsou vyjádřena jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka. Fisherův exaktní test byl použit ke srovnání kategorických proměnných v 2x2 kontingenčních tabulkách. Pro všechny testy byla hodnota  $p < 0.05$  považována za významnou. Nejprve byla provedena univariální analýza a všechny parametry s  $p < 0.05$  byly postupně zadány do multivariální analýzy. Pětiletá data stran přežití byla analyzována pomocí Kaplan-Meierových křivek a Coxovy regrese. Všechny analýzy byly provedeny pomocí software SPSS verze 13.

### **2.2.3. Výsledky**

Incidence IMR: do prospektivního registru jsme zařadili 87 pacientů, kteří mají potenciální indikaci k chirurgické revaskularizaci a současně mají alespoň lehkou ischemickou mitrální regurgitaci, ze základního souboru 3677 katetrizovaných pacientů za období 18 měsíců. Populace České republiky je cca 10 milionů a data z Národního registru kardiovaskulárních intervencí uvádějí cca 56 000 srdečních katetrizací provedených za 12 měsíců.

Lze tedy odhadnout, že incidence výše definované populace pacientů je 129 pacientů ročně na 1 milion obyvatel.

**Tabulka 6.** Vstupní kritéria do registru Prague 9 (všechna musí být splněna)

**Ischemie myokardu** musí být dominantní klinický problém, který by měl být prokázán alespoň jedním z následujících:

Typická angina pectoris (stabilní nebo nestabilní)

Positivní zátěžový test

Dynamické změny ST segment na EKG (> 1 mm v alespoň 2 svodech)

Regionální porucha kinetiky v oblasti zásobené stenotickou/uzavřenou koronární tepnou

Elevace troponinu nebo CK-MB

**Koronarografie:** jakýkoliv nález, který je považován za potenciální indikaci k chirurgické revaskularizaci jako k primární operaci (jinými slovy plastika mitrální chlopně nesmí být primárním důvodem kardiochirurgického výkonu)

**Echokardiografie:** lehká nebo střední ischemická mitrální regurgitace. Významná vada smí být zařazena výjimečně a pouze tehdy, pokud je klinicky zcela nemá a všechny symptom pacienta lze připsat ischemii myokardu. Pacienti s organickým postižením mitrální chlopně (m.Barlow, revmatické postižení, ruptura závěsného aparátu) jsou vyloučeni.

Základní a patofyziologická charakteristika souboru je uvedena v Tabulce 7 a Tabulce 8.

**Tabulka 7.** Základní charakteristika souboru

Pohlaví - muži (%)	71
Věk, roky (průměr±SD)	70±10
Věk nad 80 let (%)	15
NYHA (1/2/3/4; %)	14/30/41/15
CCS (0/1/2/3/4; %)	24/13/25/19/19
Anamnesa infarktu myokardu - Q a non Q (%)	57
PCI nebo CABG v anamnesi (%)	36
Sinusový rytmus (%)	81
Anamnesa fibrilace síní (%)	35
Diabetes mellitus (%)	49
Hypertenze (%)	78
Krevní tlak při zařazení (mmHg; průměr±SD)	134/78 ± 20/12
Logistické EuroScore (průměr ±SD)	15±10

**Tabulka 8.** Patofyziologické parametry souboru

<b>Echokardiografie</b>	
Ejekční frakce LK (% ± SD)	40±13
Ejekční frakce LK pod 30% (%)	36
End-diastolický rozměr LK (mm; průměr±SD)	59±7
End-diastol. rozměr LK - index (mm/m <sup>2</sup> ; průměr ±SD)	30±4
Významnost IMR (2 / 3 / 4; %)	46/45/9
Velikost levé síně v PLAX projekci (mm, průměr ±SD)	45±4
<b>Koronarografie</b>	
Nemoc tepen - 1 / 2 / 3 (%)	6/29/65
Významná stenosa kmene levé koronární tepny (%)	19



Kardiochirurgická operace byla provedena u 31 pacientů; u 13 pacientů včetně restriktivní plastiky mitrální chlopně se všitím kroužku CE Physio. Celkem 34 pacienti byli léčeni perkutánní koronární intervencí, pochopitelně bez výkonu na mitrální chlopní. U dalších 21 pacientů bylo postupováno konzervativně a jeden pacient byl referován ke zvážení transplantace srdce. Charakteristika pacientů rozdělených do skupin dle způsobu terapie je shrnuta v Tabulce 9. Počty pacientů neumožňují statistické hodnocení, ale je patrné několik zajímavých trendů. Pacienti léčeni konzervativně byli starší, častěji ženského pohlaví a jejich kardiovaskulární mortalita za 5 let je nejvyšší.

**Tabulka 9.** Charakteristika pacientů dle způsobu terapie.

	<b>CABG</b>	<b>PCI</b>	<b>Konzervativně</b>
Počet, n	31	34	21
Věk, roky (průměr)	69,6	68,3	75,3
Pohlaví - muži, %	71%	79%	52%
Významnost IMR	2,74	2,47	2,76
Věk nad 80 let, %	10%	9%	38%
EF LK pod 30%, %	23%	41%	48%
Mortalita 1 rok	23%	15%	19%
Mortalita 5 let	45%	59%	67%
Kardiovaskulární mortalita 5 let	35%	44%	57%

*CABG = chirurgická revaskularizace myokardu, s nebo bez plastiky mitrální chlopně; PCI = perkutánní koronární intervence; jeden pacient referovaný k transplantaci srdce není v této analýze zahrnut*

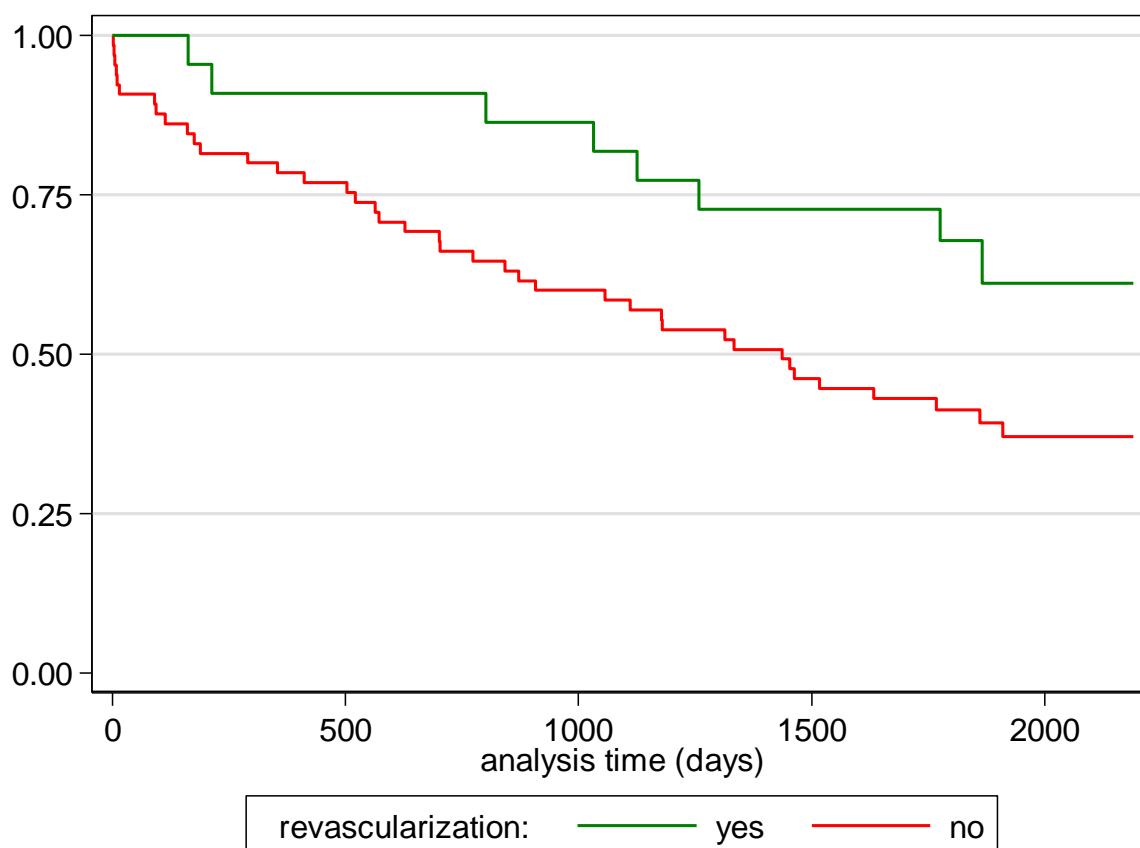
Mortalita a její predikce pomocí patofyziologických parametrů: celková mortalita za 30 dnů od zařazení byla 7%, ve všech případech se jednalo o kardiovaskulární příčinu. Po jednom roce

byla mortalita v našem souboru 18% (16 pacientů), z toho 3 úmrtí byly nekardiální - 2 byly způsobeny nádorovým onemocněním a jedno terminálním stadiem renálního selhání. Celková mortalita v pětiletém období byla 54% (47 pacientů), celková kardiovaskulární mortalita za stejné období byla 43% (37 pacientů). Provedli jsme pečlivou analýzu s prespecifikovanými a posléze i se všemi dostupnými parametry stran prediktivních faktorů mortality za 30 dní, 1 rok a za 5 let, výsledky s hodnotami statistické významnosti jsou prezentovány v Tabulce 10.

**Tabulka 10.** Analýza vztahu předem specifikovaných i posléze definovaných parametrů k mortalitě za 30 dní, 1 rok a 5 let.

	Hladina statistické významnosti, p		
	Mortalita 30 dní	Mortalita 1 rok	Mortalita 5 let
<b>Předem specifikované parametry</b>			
Ejekční frakce LK	0.27	0.35	0.32
Významnost IMR	0.59	0.38	0.22
End-diastolický rozměr LK	0.32	0.17	0.17
End-diastolický rozměr LK - index	0.47	0.26	<b>0.05</b>
Logistické EuroScore	0.13	0.45	0.15
<b>Post hoc analýza</b>			
Věk	0.47	0.63	0.08
Systolický krevní tlak	0.77	0.74	0.29
Anamnesa fibrilace síní	0.53	0.76	0.37
Počet tepen se stenosou	1.0	0.73	0.34
Stenosa kmene levé koronární tepny	0.71	0.14	0.65
NYHA klasifikace při zařazení	0.08	0.33	0.38
Anamnesa infarktu myokardu	1.0	0.81	0.88
Předchozí revaskularizace	0.62	0.24	<b>0.004</b>

Nenalezli jsme žádný parametr, který by statisticky významně predikoval úmrtí pacientů v krátkém (30 dní) či středním (1 rok) časovém období. V delším časovém období bylo dosaženo více hodnotitelných end-pointů a našli jsme statisticky významnou souvislost mezi předchozí revaskularizací a lepším přežitím pacientů za 5 let. Primární PCI byla provedena u 21 pacientů, v průměru více než 10 let před zařazením do naší práce a prognóza těchto pacientů byla jasně lepší, na hladině významnosti  $p = 0,004$  – viz Obrázek 9.



**Obrázek 9.** Kaplan-Meierovy křivky přežití podle předchozí revaskularizace,  $p = 0.004$

#### 2.2.4. Diskuse

V naší práci jsme definovali četnost ischemické mitrální regurgitace v současné kardiologii. Lze diskutovat o námi zvolených vstupních kriteriích – definice IMR není zcela precizní a zvláště odlišení degenerativních změn jako organické příčiny IMR není jednoduché. Přesto je i 15 let po rutinním zavedení koronárních intervencí do terapie akutních koronárních syndromů incidence IMR vysoká, na populaci ČR se jedná o 1290 pacientů ročně. Velmi zajímavý, a rozdílný oproti literárním zkušenostem, je fakt, že pouze 57% pacientů má v anamnése infarkt myokardu. Lze jen spekulovat, jak se bude incidence IMR vyvíjet – z našich dat není jasné, zda lepší terapie pacientů s infarktem myokardu povede k lepší systolické funkci LK a tedy menší incidenci IMR, nebo naopak bude přežívat více pacientů s těžkou dysfunkcí LK a u těchto pacientů se dříve či později vyvine IMR.

Diskuse stran zvolené terapie je beze snahy o statistické hodnocení, vzhledem k malému počtu pacientů a absenci randomizace. Je však patrný trend ke konservativní terapii u starších pacientů ženského pohlaví, kteří mají výraznější postižení systolické funkce levé komory. Mortalita za 30 dní a 1 rok je jistě ovlivněna vyšší perioperační mortalitou, ale po 5 letech je patrný trend k lepší prognóze u operovaných pacientů. Lze spekulovat, do jaké míry lze tyto výsledky vylepšit častějším prováděním výkonů na mitrální chlopni. Naopak, po 5 letech mají číselně nejvyšší mortalitu pacienti léčení konservativně, tedy bez revaskularizace i bez výkonu na mitrální chlopni.

V predikci osudu pacientů lze najít několik zajímavých výsledků. Předně, nepodařilo se nalézt žádnou souvislost mezi stupněm významnosti IMR a prognózou. To je poněkud překvapivé, může se podílet dynamický charakter této vady, ale vysvětlení nelze hledat v korekci krevního tlaku, kde nedošlo v průběhu sledování k žádné významné změně. Naopak, je patrný vliv velikosti LK, vyjádřené nejlépe rozměrem LK na konci diastoly indexovaném na povrch těla, na dlouhodobý osud pacientů a tento výsledek je na hranici

statistické významnosti s  $p = 0.05$ . Překvapivě výrazný je vliv dříve provedené revaskularizace myokardu na mortalitu pacientů. Zdá se, že patofyziologický efekt v minulosti provedené revaskularizace je velmi dlouhodobý.

Limitace: naše práce má mnohé limitace, z nichž nejpodstatnější je malý počet pacientů z jednoho centra, což činí statistické zpracování náchylnější k chybě. Dále je nutno zmínit popisný, byť prospektivní charakter s absencí randomizace. Naše výsledky je tedy třeba považovat za předběžné a spíše hypotézu-generující, než definitivní.

### **2.2.5. Závěr**

Incidence ischemické mitrální regurgitace u pacientů s potenciální indikací k chirurgické revaskularizaci myokardu je 129 pacientů na 1 milion populace ročně. Pouze 57% z těchto pacientů je po infarktu myokardu. Tato skupina pacientů je velmi riziková - 15% je starších 80 let a 36% má těžkou systolickou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí pod 30%. Mortalita za 1 rok je 18% a za 5 let již 54%, dominují kardiovaskulární příčiny úmrtí. Z patofyziologického hlediska stupeň významnosti IMR není prediktorem mortality, ale velikost LK jako obraz remodelace a dlouhodobého objemového přetížení je spojena s vyšší mortalitou na hranici statistické významnosti. Potvrdil se těsný vztah mezi koronární revaskularizací a ischemickou mitrální regurgitací - dříve provedená revaskularizace byla spojena s jednoznačně delším přežitím našich pacientů. Lze předpokládat, že zlepšení výsledků koronárních revaskularizací, jak chirurgické tak i perkutánní, povede ke zlepšení vyhlídek pacientů s ischemickou mitrální regurgitací.

## **2.3. Nanokrystalický diamant na povrchu koronárního stentu vede k redukci neointimální hyperplázie - animální experiment na prasečím modelu**

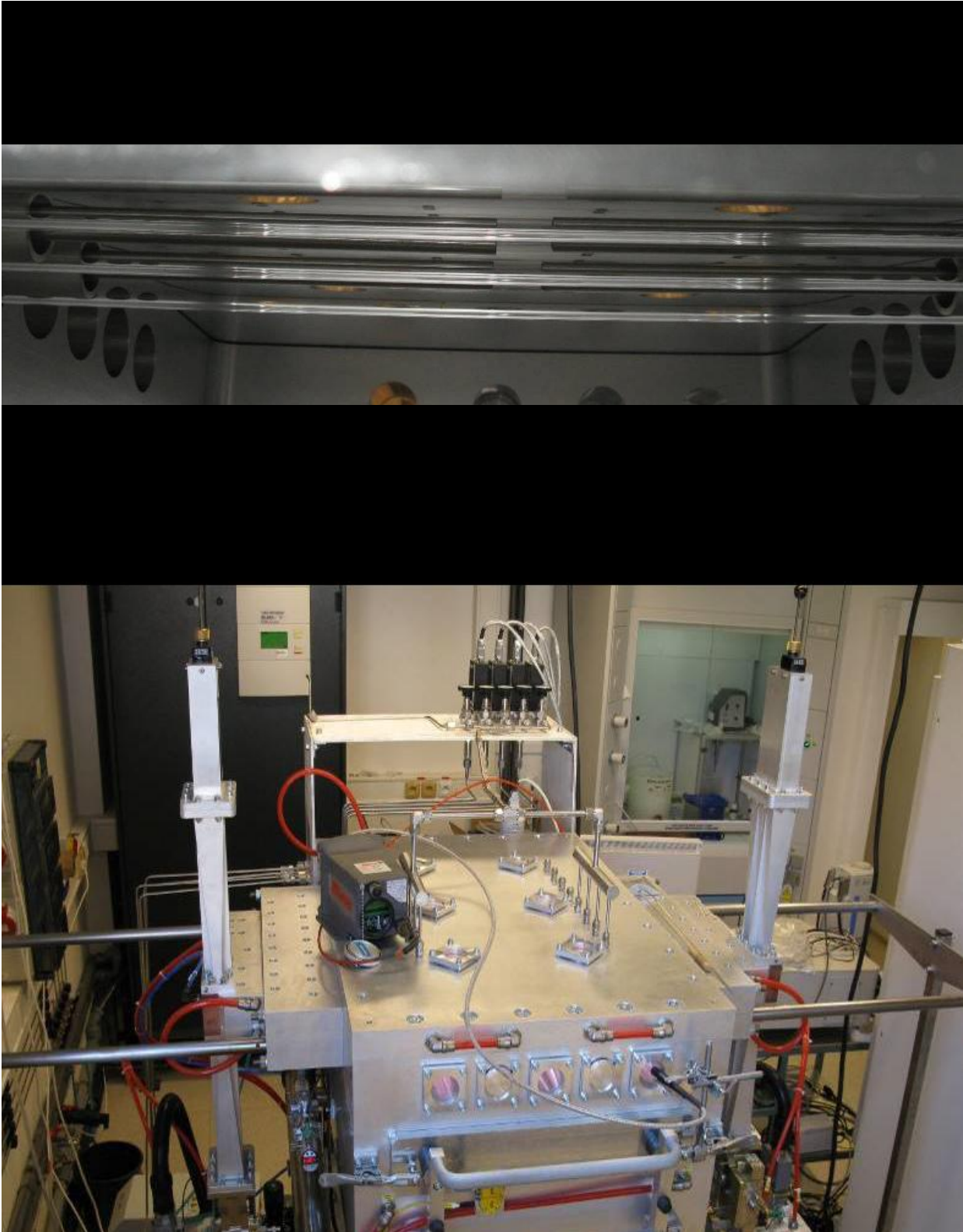
### **2.3.1. Cíl**

Hypotézou našeho animálního experimentu je prokázat, že nanokrystalický diamant (NCD) jako zcela nová povrchová úprava ocelového koronárního stentu povede k redukci neoptimální hyperplázie - patofyziologického podkladu klinické restenózy ve stentu. Zdůvodněním této hypotézy jsou vlastnosti diamantu jako tvrdého, biokompatibilního materiálu s potenciálem k další funkcionalizaci povrchu prostou kovalentní vazbou.

### **2.3.2. Metodika**

#### Příprava NCD na povrchu stentu

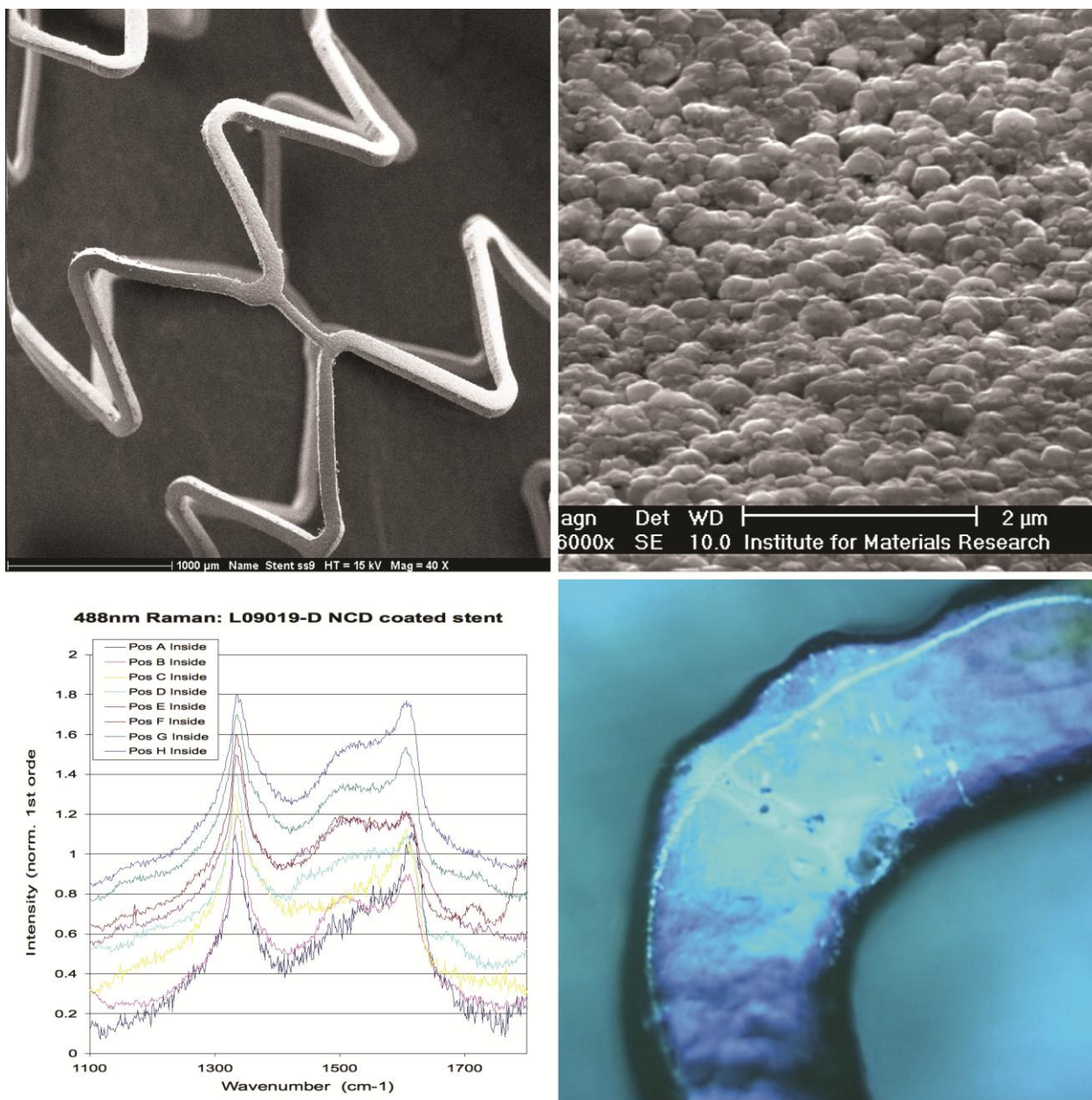
Konvenční technika depozice diamantu vyžaduje vysoké teploty (přes 700 °C), což není kompatibilní s kovovými materiály, které za těchto podmínek reagují jako katalyzátory a brání depozici diamantu, což vede k formaci dehtu se špatnou adhezí ke kovovému povrchu. Unikátní technologie plazmatem indukované chemické depozice pomocí linárního mikrovlnného plasmového reaktoru s pulzní anténou umožňuje výrazné snížení depoziční teploty, což minimalizuje chemické interakce s ocelovým substrátem. Tato technologie nám umožnila použít NCD jako nový materiál pro potažení koronárních stentů vyrobených z chirurgické oceli, unikátní aparatura je na Obrázku 10.



**Obrázek 10.** Konfigurace lineárních mikrovlnných antén (nahore) systému LA MW PECVD (dole) pracujícího ve Fyzikálním ústavu Akademie věd ČR. S laskavým svolením Andy Taylora.

Použili jsme ocelové stenty vyrobené technikou „slotted tube“, tedy vyřezání laserem z kovové trubičky (Minvasive, Hungary, schváleno ke klinickému použití v EU s CE značkou). Tyto stenty mají šířku strutu 110  $\mu\text{m}$ , design otevřených buněk a poměr kovu k tepně 11%. K animálnímu experimentu jsme použili 26 takových stentů s průměrem 3.0 mm a délkou 15 mm; polovinu potažených a polovinu nativních. Před depozicí byly stenty ponořeny do komerčně dostupné nanodiamantové disperze (NanoAmando®, NanoCarbon Research Institute Ltd), k prevenci shlukování byla tato disperze před použitím sonikována ultrazvukem. Velikost částic po disperzi byla potvrzena 4-6 nm. Po namočení byly stenty opláchnuty ve vodě a vysušeny s vytvořením konsistentní nukleační vrstvy nanodiamantových zrn. Po depozici byla tloušťka NCD povlaku cca 120 nm (měřeno elektronovým mikroskopem). Dále jsme provedli serii mechanických testů odolnosti a adheze NCD vrstvy k povrchu stentu po simulaci „campingu“ a implantace stentu v in vitro podmínkách. Potvrdili jsme výborné mechanické vlastnosti NCD povrchu, pomocí elektronové mikroskopie a ramanovské spektrometrie jsme prokázali minimální popraskání potahu - NCD lze detekovat na 90% povrchu stentu po implantaci, Obrázek 11. Fyzikální práce byly provedeny ve Fyzikálním ústavu Akademie věd ČR v rámci projektu BIODOM. Reference jsou: Fendrych F et al, *Journal of Physics D: Applied Physics* 2010;43:374018 a Taylor A et al, *Diamond and Related Materials* 20 (2011) 613-615





**Obrázek 11.** NCD potažený stent zobrazený elektronovou mikroskopií ve zvětšení 40x (vlevo nahoře) a ve zvětšení 16000x (vpravo nahoře). Ohyb vlákna stentu (vpravo dole) je mechanicky nejvíce namáhanou částí při implantaci – 8 bodů bylo vybráno a přítomnost dimantu na povrchu s typickým  $sp^3$  vrcholem na  $1332\text{ cm}^{-1}$  byla potvrzena pomocí 488 nm Ramanovské spektrometrie (vlevo dole).

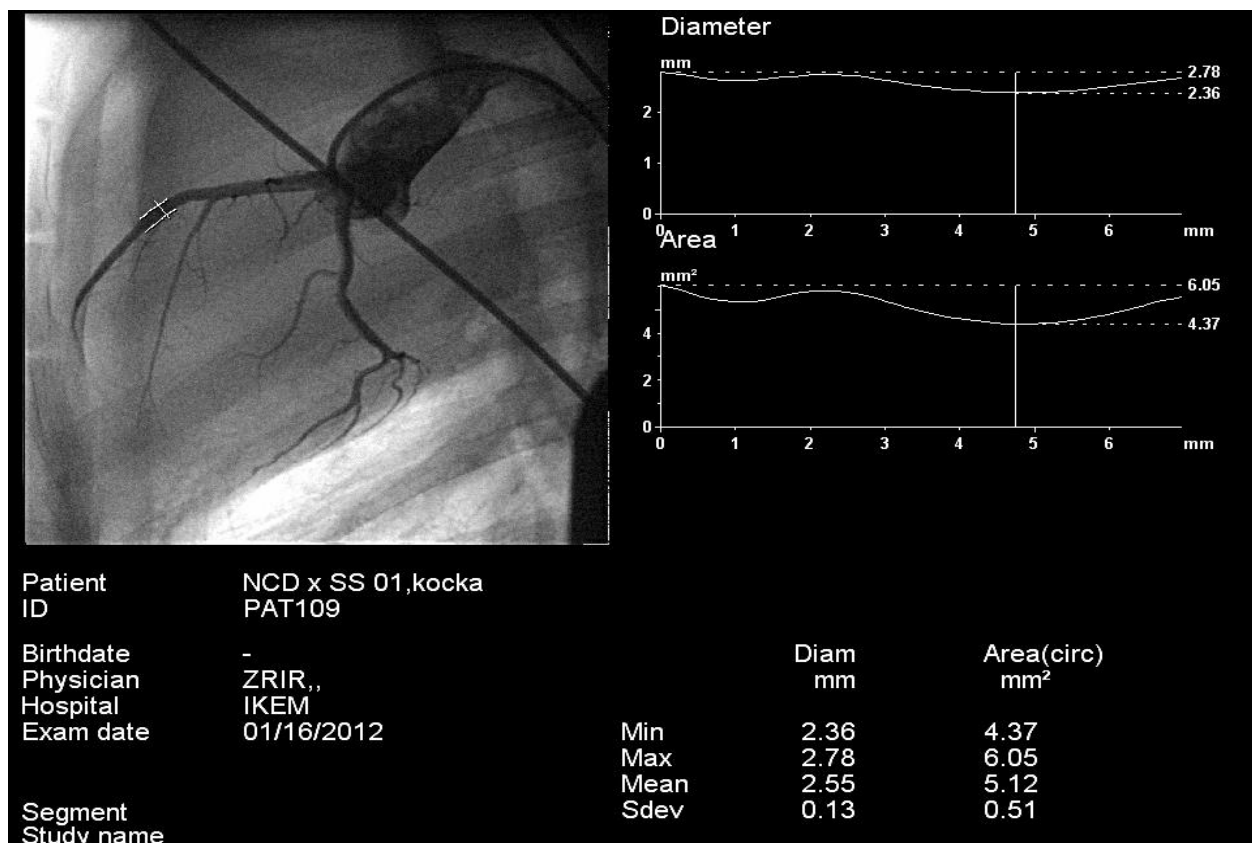
### Animální pokus

Animální experiment byl schválen Lokální etickou komisí Institutu klinické a experimentální medicíny a Ministerstvem zdravotnictví ČR (No. 49/2008). Tento pokus splňuje podmínky "Position of the

American Heart Association on Research Animal Use" tak, jak publikováno v *Circ Res.* 1985;57:330-331. Pokus jsme provedli v období leden až březen 2012. Domácí prasata libovolného pohlaví (průměrná váha 47±3kg) byla tlumena azaperonem 4mg/kg váhy IM a ketamin hydrochloridem 10 mg/kg IM a atropinem 0.5 mg IM. Anesthesie byla indukována pomocí propofolu 2 mg/kg IV v bolusové dávce a pokračováno bylo v inhalační anestezii s isofluranem 1.5% v kombinaci s fentanylem v dávce 2 µg/kg/min. Všechny zvířata byla intubována a ventilována. Invazivní měření krevního tlaku, povrchový záznam EKG a saturace O<sub>2</sub> byly kontinuálně monitorovány. Byl podán heparin v dávce 5000 IU IV. Všechna prasata byla předlčena amiodaronem 200mg denně týden před výkonem a aspirinem 100mg denně po dobu 3 dní. Clopidogrel 300mg bylo podáno ráno před výkonem. V pooperačním období byla bolest tlumena Butorphanolem. Aspirin 100mg denně a clopidogrel 75mg denně byly podávány po dobu trvání pokusu.

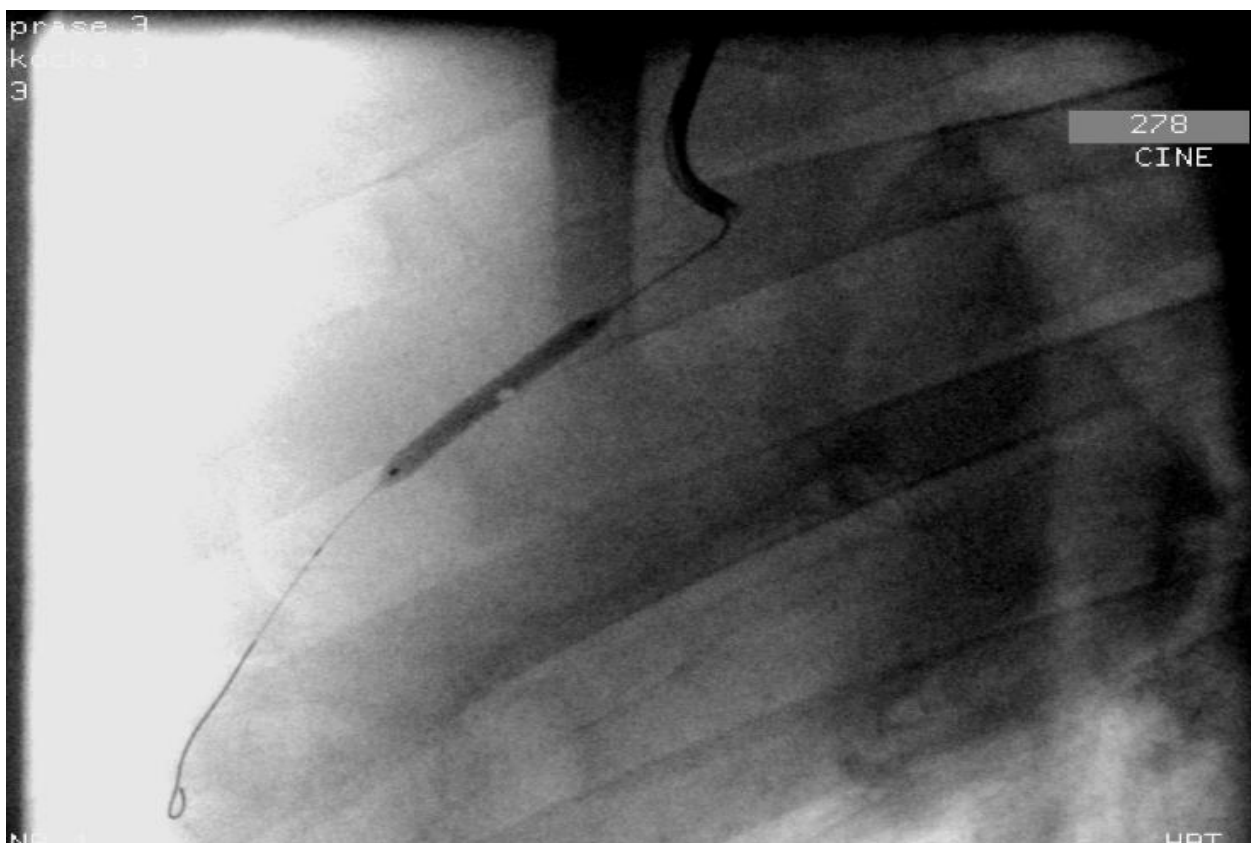
#### Perkutánní koronární intervence s implantací stentu

Obálkovou metodou bylo provedeno náhodné, randomizované rozdělení obou typů stentů do všech tří koronárních tepen. Do každého zvířete byly vždy použity oba typy stentů - kovový (SS) a potažený krystalickým nanodiamantem (NCD) a každé zvíře tedy bylo samo sobě kontrolou. Arteriální přístup byl získán pomocí preparace pravé femorální tepny, do které byl opatrně, za sterilních kautel zaveden sheath velikosti 6 French. Bylo podáno 5000 IU heparinu i.a.. Levá koronární tepna byla nasondována pomocí vodícího katetru Judkins Left 3.0, byl podán nitroglycerin intrakoronárně a byla provedena diagnostická angiografie s neionickou, nízkoosmolární kontrastní látkou (Omnipaque 350, GE Healthcare). Pomocí kvantitativní analýzy byl identifikován segment s průměrem 2.5 mm v ramus interventricularis anterior a v ramus circumflexus - Obrázek 11.



**Obrázek 11.** Kvantitativní koronární angiografie k nalezení segmentu ramus interventricularis anterior o průměru 2.5 mm.

Byla použita standardní technika perkutánní koronární intervence v současnosti - byl zaveden intrakoronární vodič o průměru 0.014 palce pod angiografickou kontrolou. Na koronární balonek o průměru 3.0 mm byl manuálně namačkáán (přeloženo z anglického "crimped") náhodně určený koronární stent o velikosti 3.0/15 mm. Nominální tlak 10 atmosfér byl použit k implantaci všech stentů. Průměr balonku 3.0 mm pro tepnu o průměru 2.5 mm znamená výrazné poranění z nadměrného roztažení (overstretch injury) s poměrem stentu k tepně 1.2. Implantace stentu je zachycena na Obrázku 12.



**Obrázek 12.** Implantace stentu o průměru 3.0 mm do segmentu RIA s průměrem 2.5 mm, tedy poměr velikosti stentu k velikosti tepny je 1.2.

Optimální výsledek po implantaci stentu a také absence komplikací, jako například trombózy nebo disekce na hraně stentu, byly potvrzeny angiograficky. Sondáž pravé koronární tepny byla provedena pomocí vodícího katetru typu Judkins Right 3.5 a identický postup implantace stentu 3.0/15 mm byl použit pro pravou koronární tepnu, typ stentu byl opět určen randomizací před zahájením instrumentace do skupiny SS nebo NCD.

Pokus jsme provedli na celkem 9 domácích prasatech bez komplikací. U jednoho zvířete se nepodařilo nasondovat pravou koronární tepnu, a proto k analýze bylo použito 13 stentů v obou skupinách (SS a NCD).

#### Optická koherenční tomografie po 6 týdnech

Kontrolní koronarografie byla provedena stejnou technikou, jak popsáno výše. Optická koherenční tomografie (OCT) byla provedena

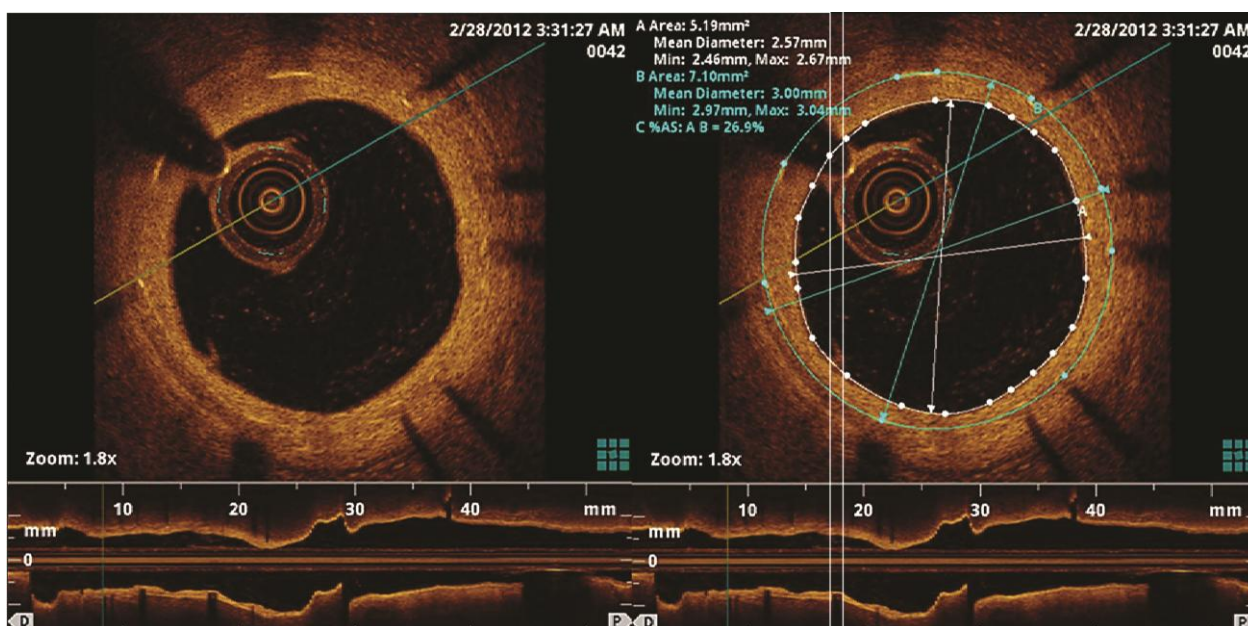
s katetrem C7 Dragonfly (St. Jude Medical, USA), který používá neokluzivní techniku, analýzu dle Fourierovy transformace a je zaváděn standardní koronární technikou po 0.014 palců tenkém vodiči. Po podání nitroglycerinu intrakoronárně bylo provedeno vyšetření OCT s rotačním zobrazením 100 snímků za vteřinu a rychlostí motorického stahu 20 mm za vteřinu, používali jsme manuální injekci kontrastní látky (Omnipaque 350, GE Healthcare). Analýza OCT probíhala ve druhé době, off-line, s pomocí dedikovaného software (St. Jude Medical, USA). Analýzu prováděl autor této práce slepě - tedy bez znalosti typu stentu. Každý stent byl analyzován ve 25 řezech po 1 mm, které začínaly 5 mm proximálně a končily 5 mm distálně od stentu. V případě, kdy kvalita řezu neumožnila spolehlivé měření, bylo možno použít předchozí či následující řez s dostatečnou kvalitou.

Analýza účinnosti nového potahu stentu spočívala v měření plochy lumen tepny v řezech po 1 mm, současně byla změřena plocha stentu; vlákno stentu je na OCT jasně patrné jako jasná struktura s dorzálním stínem. Plocha neoptimální hyperplázie (NIH) byla vypočtena odečtením plochy lumen od plochy stentu. Pozdní ztráta lumen (late lumen loss) byla vypočtena jako rozdíl středního průměru stentu a středního průměru lumen. Ukázka měření je na Obrázku 13. Pro každý stent byl vypočten průměr ze všech řezů a další analýza je založena na těchto průměrných hodnotách pro každý stent.

Pro analýzu bezpečnosti nového potahu stentu jsme hodnotili apozici vláken stentů. Zvolili jsme kategorické hodnocení - vlákna s apozicí, bez apozice, protrudující a ležící přes odstup boční větve. Pokrytí vláken stentů jsme hodnotili procentuálně, dle metodiky již dříve popsané. (72-74) Tato analýza (na rozdíl od analýzy účinnosti) není provedena pro průměrné hodnoty každého stentu, ale každé detekované vlákno bylo hodnoceno zvlášť.

### Statistická analýza

Data jsou vyjádřena jako průměrné hodnoty  $\pm$  směrodatná odchylka. Spojité proměnné byly porovnávány pomocí nepárového dvoustranného t-testu a jednocestného testu ANOVA. Vzhledem k malému počtu případů při analýze „per stent“ a teoreticky možnému ne-normálnímu rozložení, neparametrický Mann-Whitney test byl použit k potvrzení výsledků t-testu. Použili jsme obvyklou hladinu statistické významnosti s hodnotou  $p < 0.05$ .



**Obrázek 13.** Hodnocení plochy neointimální hyperplazie in vivo, pomocí OCT. Originální zobrazení (vlevo); obrázek včetně provedených měření (vpravo). Vlákná stentu se zobrazují jako jasné signály s dorzálním stínem. Plocha neointimální hyperplázie je vypočtena jako plocha stentu (B, zeleně) minus plocha lumen (A, bíle). Všechny vlákna stentu jsou pokryta tkání a mají dobrou apozici.

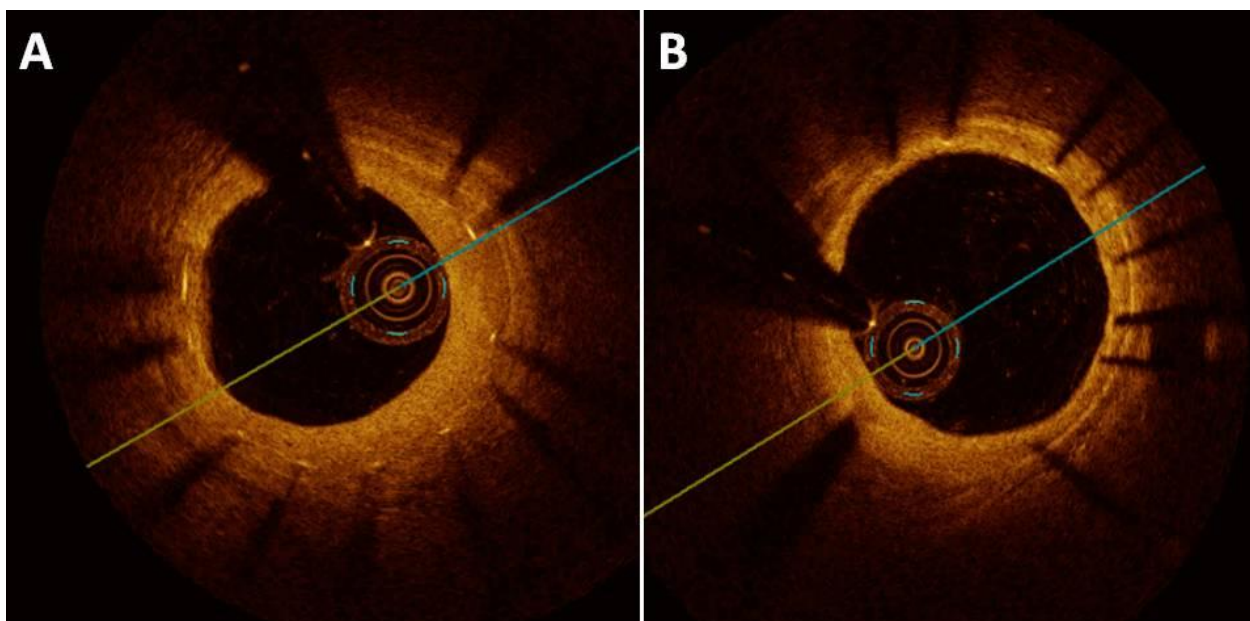
### 2.3.3. Výsledky

Všechna zvířata přežila plánovanou dobu 6 týdnů. Všechny koronární tepny byly při kontrolní angiografii průchodné, nedošlo k žádné okluzi stentu. Distribuce stentů v koronárních tepnách byla vyrovnaná – viz Tabulka 11. Kontrolní OCT vyšetření bylo provedeno



ve všech tepnách bez komplikací. Analýza segmentů proximálně a distálně od stentu potvrdila, že velikost intervenovaných tepen byla stejná v obou skupinách. Při analýze velikosti stentů jsme také nenalezli žádný statisticky významný rozdíl. Lze tedy konstatovat, že provedení koronární intervence bylo stejné v obou testovaných skupinách a tato měření jsou přehledně vyjádřena v Tabulce 12.

Analýza účinnosti prokázala redukci neoptimální hyperplázie ve skupině s NCD potahem a výsledky jsou prezentovány v Tabulce 13. Plocha lumen byla významně větší v NCD skupině ( $4.8 \pm 0.97 \text{ mm}^2$ ) než v kovové SS skupině ( $3.85 \pm 0.87 \text{ mm}^2$ ). Plocha neointimální hyperplázie byla významně menší ve skupině NCD ve srovnání se skupinou SS ( $1.57 \pm 0.63$  versus  $2.39 \pm 0.87 \text{ mm}^2$ ). Plošná stenóza byla také méně významná – redukce z 38% na 25% plochy. Pozdní ztráta lumen byla menší o 0.21 mm v NCD skupině, toto vyjadřuje redukci o 37% oproti kovovým stentům bez potahu. K vizuálnímu zobrazení slouží příklad na Obrázku 14.



**Obrázek 14.** Různé stenty implantované do dvou tepen jednoho pokusného zvířete. A: kovový stent se středně významnou neoptimální hyperplázií; B: NCD stent s minimální neoptimální hyperplázií.

**Tabulka 11.** Distribuce stentů v koronárních tepnách

	SS (n=13)	NCD (n=13)
RIA (n)	4	5
RC (n)	5	4
ACD (n)	4	4

RIA = ramus interventricularis anterior; RC = ramus circumflexus; ACD = arteria coronaria dextra

**Tabulka 12.** OCT analýza referenčních segmentů a velikosti stentů ve skupině kovových (SS) a nanodiamantových (NCD) stentů

	NCD (n=13)	SS (n=13)	P
Proximální ref. průměr (mm)	2.94±0.22	2.84±0.21	0.27
Proximální ref. plocha (mm <sup>2</sup> )	6.83±1.02	6.39±0.96	0.29
Distální ref. průměr (mm)	2.58±0.22	2.46±0.21	0.18
Distální ref. plocha (mm <sup>2</sup> )	5.3±0.89	4.83±0.79	0.18
Průměr stentu (mm)	2.84±0,13	2.81±0.11	0.58
Plocha stentu (mm <sup>2</sup> )	6.36±0.59	6.23±0.49	0.57

**Tabulka 13.** OCT analýza velikosti lumen a neoptimální hyperplázie v obou skupinách

	NCD (n=13)	SS (n=13)	P
Průměr lumen (mm)	2.45±0.25	2.19±0.26	0.02
Plocha lumen (mm <sup>2</sup> )	4.80±0.97	3.85±0.87	0.02
Plocha NIH (mm <sup>2</sup> )	1.57±0.63	2.39±0.87	0.02
Stenóza (% plochy tepny)	25±11	38±13	0.01
Pozdní ztráta lumen (mm)	0.39±0.17	0.62±0.25	0.02



Stran bezpečnosti, incidence vláken bez apozice nebo bez pokrytí tkání byla obecně malá a nenalezli jsme žádný rozdíl mezi skupinou NCD a SS stentů - viz Tabulka 14.

**Tabulka 14.** OCT analýza apozice a pokrytí vláken („struts“) stentů v obou skupinách

	NCD	SS	P
Vlákna stentu - n (%)	1321 (100)	1391 (100)	
Vlákna s apozicí - n (%)	1305 (98.79)	1374 (98.78)	0.76
Vl. přes boční větev-n(%)	12 (0.91)	9 (0.65)	0.53
Vlákna bez apozice - n (%)	1 (0.08)	6 (0.43)	0.23
Protrudující vlákna - n (%)	3 (0.23)	2 (0.14)	0.51
Nepokrytá vlákna - n (%)	18 (1.36)	20 (1.43)	0.58

#### 2.3.4. Diskuse

Prokázali jsme, že na modelu prasečí koronární tepny implantace stentu s NCD potahem vede k redukci neoptimální hyperplázie. Neointimální hyperplázie jako patofyziologický podklad restenózy ve stentu je po implantaci kovového koronárního stentu klinicky relevantní problém, který postihuje 10-20% pacientů. Jaké je srovnání našich výsledků s podobnými literárními pracemi? Stenty s potahem oxidem titanu (TiNOx) měly v obdobném pokusu na zvířatech hodnoceném histologicky velmi podobné výsledky s redukcí plochy NIH o 34% ve srovnání s kovovými, nepotaženými stenty.(33) Tato animální data byla potvrzena klinicky a stenty s povrchem modifikovaným titanem jsou běžně komerčně dostupné. Nedávno byla publikována práce s prvním použitím stentu s potahem podobným diamantu („diamond-like“) u lidí a výsledky byly povzbudivé, s plochou NIH  $1.38 \pm 0.79 \text{ mm}^2$  velmi podobnou našim výsledkům. Bohužel, design této práce nezahrnoval kontrolní skupinu a autoři dosud nepublikovali své prvotní experimenty na zvířatech.(75). Jiná forma potahu stentu uhlíkem ve srovnání se standardním

kovovým stentem nevedla ke zlepšení angiografických parametrů, pozdní ztráta lumen byla 1.0 mm.(76). Lékové stenty vedou k dramatickému zmenšení ztráty lumen, například rozdíl 0.10 mm versus 0.87 mm byl prokázán ve studii Spirit First s everolimem potaženým stentem.(77). Lze tedy shrnout, že významná redukce NIH v naší práci by nejspíše byla klinicky relevantní, ale současně se zdá být jasné, že naše výsledky jsou stran redukce NIH jasně horší, než výsledky dosažené se současnou generací lékových stentů. Velmi nízký výskyt vláken stentů, která jsou nepokryta či bez apozice, je velmi příznivý, avšak měl by být interpretován s opatrností, zvláště vzhledem k faktu, že stenty byly implantovány do normálních (tedy aterosklerózou nepostižených) koronárních tepen.

Jaké jsou další perspektivy? Diamant má mnoho dalších fascinujících vlastností, které mohou být prozkoumány. Povrchová modifikace nanokrystalickým diamantem může být snadno přizpůsobena specifickým potřebám, např. NCD může být ukončen atomem vodíku nebo kyslíku, což mění hydrofilní/hydrofobní vlastnosti tohoto materiálu. Jednoduchá kovalentní vazba na uhlíkovou strukturu NCD může poskytnout velmi robustní způsob, jak připojit nejrozličnější funkční organické sloučeniny.(78) Tato funkcionalizace by mohla být provedena například cytostatickou látkou. Díky zmenšení NIH již díky NCD povrchu by cytostatikum mohlo být méně agresivní nebo uvolňované po kratší dobu a mohlo by umožnit kratší či méně intenzivní duální antiagregační terapii jako prevenci trombózy ve stentu. Teoreticky je také jistě možné aplikovat NCD povrchovou úpravu i na vstřebatelný stent vyrobený ze slitiny magnesia; zda je zvláště atraktivní myšlenka dalšího ztenčení NCD vrstvy s její možnou fragmentací po vstřebání slitiny magnesia. Na závěr je třeba nezapomenout na jistou opatrnost - rozvoj nanotechnologie v medicíně a kardiologii je slibný, ale všechna rizika jistě neznáme a jedná se zatím o výhled do budoucnosti.

Limitace naší práce jsou následující:

(i) Jako pokusný model jsme zvolili normální prasečí koronární tepny. Toto je dobře popsáný a známý model, běžně používaný při hodnocení neoptimální hyperplázie. Výsledky však nemusí být zcela přenositelné na lidské koronární tepny postižené aterosklerózou. Použili jsme také méně známý koronární stent, převážně z finančních důvodů (v testování NCD depozice bylo potřeba mnoho stentů). Protože však naše výsledky v kovové skupině SS jsou podobné či lepší ve srovnání s dříve publikovanými daty (33, 79, 80), kvalita použitých stentů nejspíše nehraje významnou roli.

(ii) K hodnocení neoptimální hyperplázie jsme použili OCT místo dobře zavedené histologie. Domníváme se, že OCT poskytuje velmi kvalitní data se dvěma výhodami: hodnocení in vivo a velmi detailní posouzení v řezech po 1 mm, což u histologického zpracování není možné.

#### **2.3.5. Závěr**

Implantace koronárních stentů potažených tenkou vrstvou nanokrystalického diamantu na prasečím modelu významně snižuje neoptimální hyperplázi o 37% ve srovnání s implantací identického kovového stentu. Zároveň se tato modifikace stentu jeví jako bezpečná s velmi nízkým výskytem vláken stentu bez apozice nebo bez pokrytí tkání za 6 týdnů po implantaci. Tato technologie tedy pozitivně ovlivnila patofyziologické procesy vedoucí k rozvoji klinické restenózy ve stentu a jistě zaslouží další zkoumání.

## **2.4. Biodegradabilní stenty Absorb v terapii akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku - studie „Prague 19“**

### **2.4.1. Cíl**

Biodegradabilní, tedy plně vstřebatelné koronární stenty mají mnoho teoretických výhod popsaných v úvodu této práce, ale ve velmi trombotickém terénu akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) nebyly dosud studovány. Potenciální výhody v této indikaci by mohly plynout ze skutečnosti, že pacienti se STEMI jsou často mladší, mívají méně pokročilé formy koronární nemoci a často žijí ještě mnoho let po úspěšném provedení primární perkutánní koronární intervence (PCI). Lze tedy předpokládat, že by mohli mít prospěch z absence rigidní kovové struktury v jejich koronárních tepnách při dlouhodobém sledování, přinejmenším díky absenci rizika pozdní trombózy ve stentu.

Cílem naší prospektivní, otevřené, multicentrické studie Prague 19 tedy je hodnocení účinnosti a bezpečnosti plně vstřebatelného stentu Absorb použitého během primární PCI. Praktickou otázkou byla definice části pacientů, u kterých je možné tuto novou technologii použít. Studie Prague 19 plánuje náběr pacientů po dobu alespoň jednoho roku, poté klinické sledování včetně výpočetní tomografie s angiografií intervenované tepny po jednom roce a včetně rekoronarografie s provedením optické koherenční tomografie (OCT) 3 roky po implantaci.

### **2.4.2. Metodika**

Protokol této původní akademické studie byl vytvořen autory a schválen lokální etickou komisí všech zúčastněných center a také národní multicentrickou etickou komisí. Studie Prague 19 je prováděna dle požadavků Helsinské deklarace, všichni pacienti vyjádřili souhlas se svou účastí písemnou formou. Studie byla finančně nezávislá na lékařském technologickém průmyslu, cena vstřebatelných stentů byla hrazena z výzkumných fondů každé zúčastněné instituce. Studijní populaci tvořili všichni pacienti

s diagnózou STEMI, kteří splnili všechna vstupní kritéria a neměli ani jedno vylučovací kritérium dle Tabulky 15.

**Tabulka 15.** *Vstupní a vylučovací kritéria studie Prague 19*

---

**Vstupní kritéria:**

---

Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST <24 hodin od začátku příznaků  
Vhodná velikost infarktové tepny (kalibr po podání NTG 2,3 - 3,6 mm)  
Délka akutní léze pod 24 mm  
Podepsaný informovaný souhlas

**Vylučovací kritéria:**

Rozsáhlé kalcifikace v infarktové tepně  
Výrazně vinutý proximální úsek infarktové tepny  
Kardiogenní šok či plicní edém (Killip III-IV)  
Přítomnost onemocnění s pravděpodobným dožitím méně než 3 roky po PCI  
Špatná spolupráce  
Kontraindikace prolongované (12 měsíců) duální protidestičkové léčby  
In-stent restenóza nebo trombóza stentu je akutní lézí

---

Ostatní pacienti s diagnózou STEMI byli zařazeni do prospektivního registru. Všichni pacienti obdrželi heparin během primární PCI, použití inhibitorů GP IIb/IIIa receptorů bylo ponecháno na zvážení intervenčního kardiologa provádějícího výkon. Byl použit plně vstřebatelný stent Absorb verze 1.1 tak, jak je popsán v úvodu této práce, v části 1.2.3. Před implantací vstřebatelného stentu byla provedena buď balonková predilatace nebo manuální aspirační trombektomie nebo obojí, balonková predilatace byla doporučena, ale nebyla striktně vyžadována. Vstupní kritérium maximální délky léze 24 mm mělo za cíl implantaci jednoho vstřebatelného stentu, který v současnosti existuje v délce maximálně 28 mm. Při disekci na hraně stentu nebo neúplném pokrytí léze stentem bylo povoleno implantovat druhý vstřebatelný stent dle úvahy operátora, všichni intervenční kardiologové si byli vědomi důležitosti minimalizace překrytí stentů Absorb pro značnou kumulovanou tloušťku překrytých vláken stentu. Velikost stentu byla určena vizuálním odhadem zkušeného intervenčního kardiologa.

Duální protidestičková léčba (DAPT) byla doporučena po dobu 12 měsíců po implantaci; kombinace prasugrelu a aspirinu byla preferována, nikoliv však striktně vyžadována. Všechny další aspekty terapie akutní i dlouhodobé byly standardní a byly ponechány na vůli ošetřujících lékařů.

Analýza pomocí kvantitativní koronární angiografie (QCA) byla provedena u každého pacienta pomocí software Philips Xcelera. Intrakoronární nitráty byly aplikovány všem pacientům s vyloučením hypotenze. Poslední scéna před implantací stentu Absorb byla použita ke QCA analýze s měřením průměrného referenčního diametru a maximálního diametru tepny před a za stenózou. Angiografický obraz kompletního rozvinutí stentu (buď originálním nebo posledním postdilatačním balonkem) a první nástřik tepny po implantaci stentu ve stejné angiografické projekci byly použity k měření akutního smrštění stentu, hodnoceného pomocí průměrných diametrů.

Operátoři měli dle svého uvážení možnost zvolit vyšetření intervenované tepny pomocí optické koherenční tomografie. Používali jsme systém s katetrem C7 Dragonfly (St.Jude Medical, USA), který používá neokluzivní techniku, analýzu dle Fourierovy transformace a je zaváděn standardní koronární technikou po 0.014 palců tenkém vodiči. Po podání nitroglycerinu intrakoronárně bylo provedeno vyšetření OCT s rotačním zobrazením 100 snímků za vteřinu a rychlostí motorického stahu 20 mm za vteřinu, používali jsme manuální injekci kontrastní látky (Omnipaque 350, GE Healthcare). Vyšetření jsme prováděli na konci primární PCI, po zprůchodnění a ošetření infarktové tepny.

Analýza OCT probíhala visuelně ihned po vyšetření, špatná apozice stentu či rozsáhlá disekce na hraně stentu by mohla být důvodem k další intervenci. Pro toto rychlé hodnocení jsme v zájmu jednoduchosti během akutní koronární intervence zvolili 30% obvodu tepny jako definici rozsáhlé disekce. Disekce na hraně viditelné pouze OCT jsou obvykle malé a klinický význam se zdá být malý.(81) Vědecká část hodnocení OCT probíhala ve druhé době, off-line, s pomocí dedikovaného software (St. Jude Medical, USA). Každý

stent byl analyzován v řezech po 1 mm včetně 5 mm proximálně a distálně od stentu. Referenční diametr a plocha byly hodnoceny v této 5 mm zóně a byl vybrán řez s nejméně vyjádřeným aterosklerotickým postižením. Analýza polymerového vstřebatelného stentu pomocí OCT, které pracuje na principu infračerveného světla, je odlišná od analýzy klasického kovového stentu. Opticky průsvitná polymerová vlákna vstřebatelného stentu Absorb se jeví jako krabicovité černé struktury s reflexními hranami. Tyto struktury netvoří stín a umožňují dobré hodnocení stěny tepna za vlákna stentu a tedy apozice. Hlavní hodnocení kvantitativní parametry byly: plocha stentu, průměr stentu a plocha nekompletní apozice stentu. Přítomnost a objem přítomného trombu byly zaznamenány. Fraktura stentu byla definována jako přítomnost dvou vláken polymerového stentu nad sebou nebo jako izolované vlákno stentu ve středu tepny bez jasné souvislosti s jinými vlákny stentu. Metodika QCA a OCT měření je shrnuta na Obrázku 15, podrobná informace na toto téma byla publikována již dříve. (82-85) OCT technologie není dostupná v jednom z účastnících se center s 8 zařazenými pacienty. Provedení OCT bylo ponecháno na zvážení operátora, avšak pacienti s hemodynamickou nestabilitou, komorovými arytmiemi či velkým množstvím použité kontrastní látky obecně nebyli zařazováni.

#### Definice a end-pointy

Byla zaznamenána základní charakteristika pacientů stran demografických parametrů, koronarografie a provedení primární PCI včetně průtoku infarktovou tepnou a reziduální stenózy. Úspěch stentu jsme definovali jako zavedení a implantaci vstřebatelného stentu Absorb do cílové léze s finální reziduální stenózou  $\leq 20\%$  při vizuálním hodnocení. Vynucené zavedení a implantace dalšího stentu nebylo považováno ze selhání stentu. Společný klinický end-point byl tvořen úmrtím, jakýmkoliv infarktem myokardu a revaskularizací cílové tepny. Výsledky jsou udávány podle skutečné terapie.

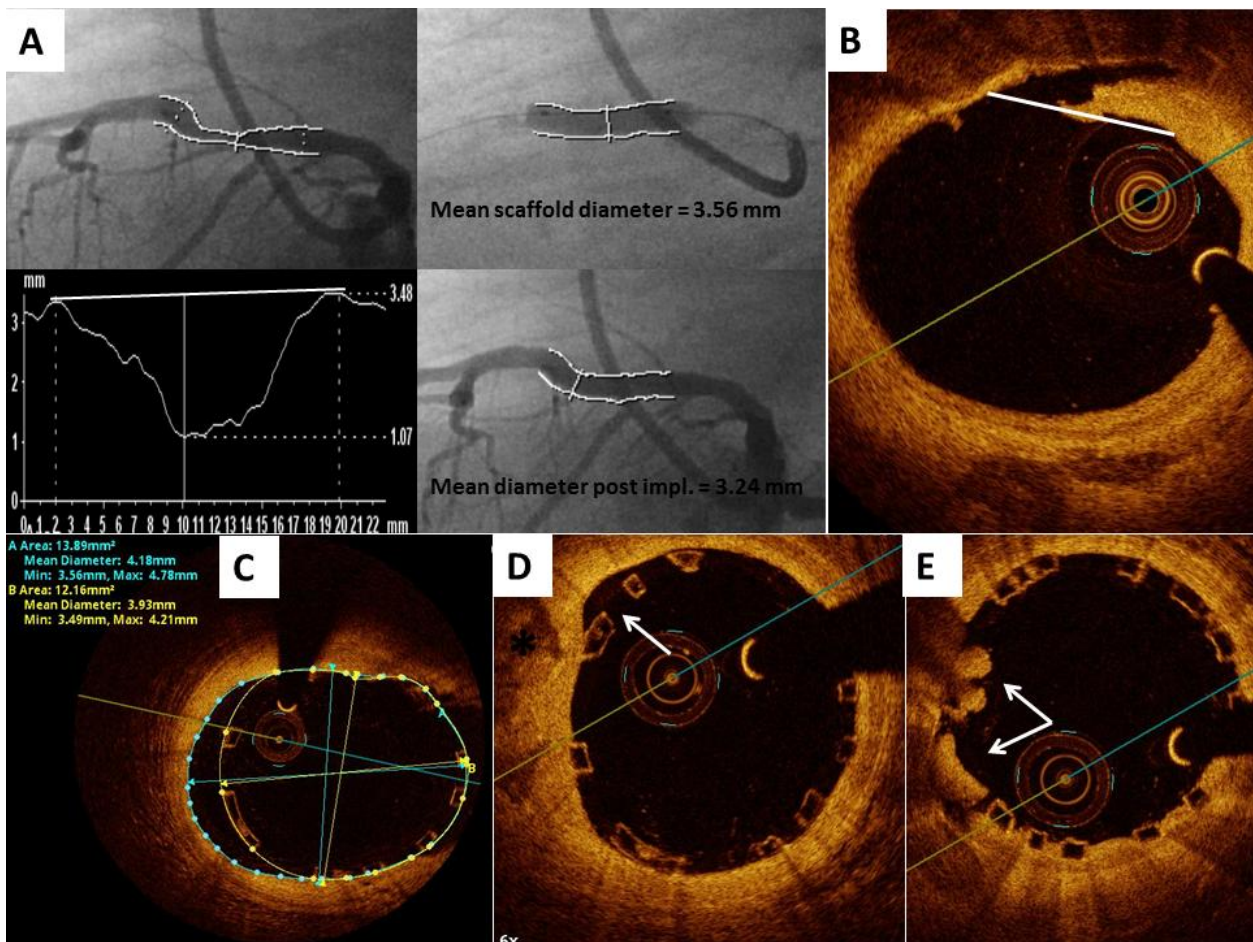
## **Statistické hodnocení**

Byla použita standardní popisná statistika: absolutní a relativní frekvence pro kategorické proměnné a průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou pro kontinuální proměnné. Statistické rozdíly mezi skupinami pacientů byly počítány pomocí Fisherova exaktního testu pro proměnné se dvěma možnostmi, pomocí čtvercového Chi testu pro kategorické proměnné s více než dvěma možnostmi a nezávislým t-testem pro kontinuální proměnné. Párový t-test byl použit k posouzení statistické významnosti rozdílů mezi měřeními diametrů tepny a stentu. Korelační koeficienty podle Spearmana a Pearsona byly použity k analýze vztahů mezi těmito parametry a Bland-Altmanova metodika pro jejich vizualizaci. Klinické výsledky byly popsány pomocí Kaplan-Meierových křivek a statistická významnost rozdílů v kombinovaném ukazateli mezi skupinami pacientů byla testována log rank testem. Statistická významnost byla považována za hodnotu  $p < 0.05$ . Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS 21 pro Windows.

### **2.4.3. Výsledky**

Prezentujeme procedurální výsledky včetně angiografických a jiných zobrazovacích metod a časné klinické výsledky do 6 měsíců od implantace. Ze všech 142 pacientů, kteří podstoupili primární PCI pro diagnózu STEMI během 8 měsíců od 15. prosince 2012 do 30. srpna 2013 byla zvažována vstupní a vylučovací kritéria a do studie Prague 19 bylo zařazeno 41 pacientů (29% ze všech pacientů s primární PCI) a bylo implantováno celkem 49 stentů Absorb. Analýza vylučovacích kritérií, tedy důvodů proč vstřebatelný stent Absorb nemohl být použit u 71% všech pacientů se STEMI, je uvedena v Tabulce 16. Úspěšnost stentu v akutní koronární lézi byla 98% (tedy 40 ze 41 pacientů) bez technických problémů. Jedna neúspěšná implantace stentu Absorb byla způsobena angulací v odstupu ramus circumflexus a s obtížemi se podařilo implantovat kovový stent s velmi tenkými vlákny; tento pacient byl dále zařazen a statisticky hodnocen v Kontrolní skupině.





**Obrázek 15.** Měření pomocí kvantitativní koronární angiografie a optické koherenční tomografie. **A:** QCA měření před implantací stentu Absorb, během inflace balonku a ihned poté. Akutní elastický recoil tepny je 9%. **B:** Disekce na hraně stentu detekovaná pomocí OCT, rozsah disekce je porovnáván s obvodem tepny. **C:** Středně velká nekompletní apozice stentu nejspíše způsobená příliš malou velikostí stentu na proximální hraně stentu. **D:** Malá nekompletní apozice stentu nejspíše způsobená kalcifikací(\*). **E:** malé tromby protrudující do lumen tepny i přes excelentní apozici stentu

Klinické výsledky byly hodnoceny a porovnávány mezi dvěma prospektivně definovanými skupinami: (a) skupina Absorb (n = 40, podle vylučovacích kritérií všichni s klasifikací Kilip I nebo Kilip II) a (b) Kontrolní skupina (n = 57, kovový či lékový stent implantovaný pacientům také s klasifikací Kilip I,II). Zbýlých 45 pacientů (24 pacientů se STEMI a těžkým srdečním selháním

s klasifikací Killip III, IV a 21 pacientů bez implantace stentu během primární PCI) tvoří poslední skupinu, která nebyla určena ke srovnání, ale v zájmu kompletnosti dat a plné perspektivy pacientů se STEMI prezentujeme jejich základní charakteristiku – v Tabulce 17 jsou přehledně uvedena základní data všech tří skupin. Femorální přístup dominoval v obou skupinách. Nutnost ošetření disekce na hraně stentu vyvstala u 3 pacientů. Procedurální data z primární PCI jsou shrnuta v Tabulce 18.

**Tabulka 16.** Analýza vylučovacích kritérií studie Prague 19.

<b>Vylučovací kritérium</b>	<b>Počet pacientů</b>
<b>Klinické – celkem</b>	<b>44</b>
Killip III-IV	24
Stent trombóza	5
Špatná spolupráce	8
Špatná prognóza	3
Kontraindikace DAPT	4
<b>Technické – celkem</b>	<b>51</b>
Průměr tepny mimo 2.3-3.7mm rozsah	30
Stent Absorb není skladem	14
Kalcifikace nebo vinutost tepny	17
<b>Primární PCI bez implantace stentu</b>	<b>21</b>

*DAPT = duální protidestičková terapie; pacienti mohou mít více vylučovacích kritérií*

**Tabulka 17.** Základní charakteristika souboru rozděleného do 3 skupin.

	<b>Kilip III-IV a/nebo bez stentu</b>	<b>Absorb Skupina</b>	<b>Kontrolní skupina</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
	<b>N=45</b>	<b>N=40</b>	<b>N=57</b>	
	<b>N (%) /průměr (SD)</b>	<b>N (%) /Mean (SD)</b>	<b>N (%) /Mean (SD)</b>	
<b>Pohlaví</b>				
Muži	25 (55.5%)	31 (77.5%)	43 (75.4%)	1.000
Ženy	20 (44.4%)	9 (22.5%)	14 (24.6%)	
Věk	69.0 (13.3)	58.9 (10.9)	63.8 (12.9)	0.735
Kilip klasif.	2.45 (1.26)	1.08 (0.27)	1.12 (0.33)	0.460
Cukrovka	14 (31.1%)	1 (2.5%)	14 (24.6%)	<b>0.003</b>
Nikotinismus	27 (60.0%)	25 (62.5%)	33 (57.9%)	0.671
<b>Infarkt myokardu v anamneses</b>				
Předchozí PCI	10 (22.2%)	1 (2.5%)	5 (8.8%)	0.396
Předchozí CABG	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1.000
Infarkt RIA	22 (48.9%)	20 (50.0%)	19 (33.3%)	0.093
Infarkt RC	7 (15.6%)	11 (27.5%)	11 (19.3%)	0.465
Infarkt ACD	16 (35.6%)	9 (22.5%)	27 (47.3%)	<b>0.011</b>

CABG = coronary artery bypass grafting; RIA = ramus interventricularis anterior; RC = ramus circumflexus; ACD = arteria coronaria dextra

<sup>1</sup> Statistická významnost rozdílů mezi skupinou Absorb a Kontrolní skupinou.

Tabulka 18. **Primární PCI -základní data ve skupině Absorb a v Kontrolní skupině.**

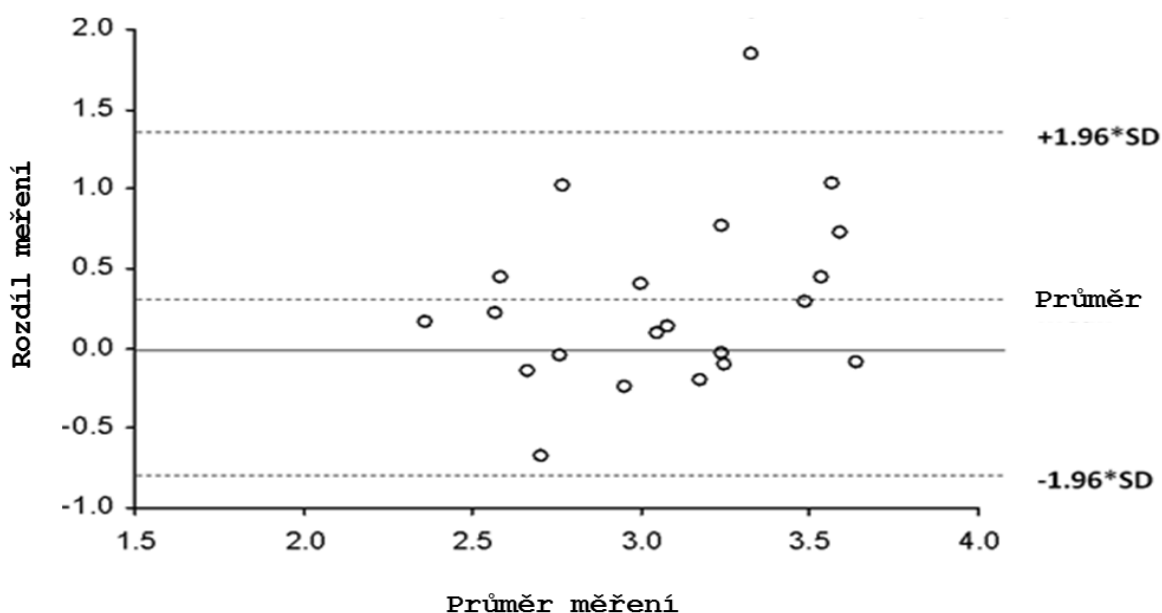
	Absorb skupina N=40 N(%) /Mean (SD)	Kontrolní skupina N=57 N(%) /Mean (SD)	p
Čas do reperfuse (min.)	29.9(10.0)	27.7(9.2)	0.284
Manuální aspirační trombektomie	15(37.5%)	7(12.3%)	<b>0.011</b>
Predilatace	34(85.0%)	46(80.7%)	0.578
Velikost predilatačního balonku (rozdíl, mm) <sup>1</sup>	0.7(0.4)	1.0(0.7)	<b>0.005</b>
Postdilatace	13(32.5%)	18(31.6%)	1.000
Maximální inflační tlak (atm.)	15.4(2.1)	15.3(1.2)	0.934
Počet stentů (průměr)	1.2	1.28	0.760
Velikost stentu (průměr, mm)	3.3(0.3)	3.6(0.5)	<b>0.006</b>
Celková délka stentů (mm)	23.2(10.4)	24.1(13.0)	0.706
Úplný uzávěr			
Ne	18(45.0%)	24(42.1%)	0.834
Ano	22(55.0%)	33(57.9%)	
Residuální stenóza po PCI			
≤20%	40(100.0%)	54(94.7%)	0.269
>20%	0(0.0%)	3(5.3%)	
TIMI průtok před PCI			
0	22(55.5%)	34(59.6%)	0.382
1	2(5.0%)	1(1.8%)	
2	11(27.5%)	10(17.5%)	
3	5(12.5%)	12(21.1%)	
TIMI průtok po PCI			
0	0(0.0%)	2(3.5%)	0.521
1	1(2.5%)	1(1.8%)	
2	1(2.5%)	2(3.5%)	
3	38(95.0%)	52(91.2%)	
Troponin T (ng/L) max <sup>2</sup>	3 581.1(2 925.4)	3 571.1(3 002.6)	0.672

<sup>1</sup> pouze pacienti s predilatací; <sup>2</sup> Statistická významnost byla stanovena na logaritmicky transformovaných datech

**Tabulka 19.** Výsledky podstudie s analýzou kvantitativní koronární angiografie (QCA) a optické koherenční tomografie (OCT); n=21 pacientů, 432 řezů and 4329 vláken stentu (stent struts)

<b>Parametr</b>	<b>počet (%) / průměr (SD)</b>
<b>Tabulkový průměr stentu při implantačním tlaku, mm</b>	3.68 (0.40)
<b>QCA analýza</b>	
Průměrný referenční diametr, mm	2.80 (0.38)
Dmax proximální/distální, mm	2.93 (0.40) / 2.72 (0.40)
Průměr stentu při implantaci, mm	3.08 (0.39)
Průměr stentu ihned po implantaci, mm	2.78 (0.29)
Akutní smrštění (recoil), mm(%)	0.30 (9.7%)
<b>OCT analýza na konci primární PCI</b>	
Proximální referenční diametr, mm	3.22 (0.53)
Distální referenční diametr, mm	2.81 (0.49)
Plocha stentu, mm <sup>2</sup>	8.19 (1.50)
Průměr stentu, mm	3.20 (0.31)
Plocha lumen, mm <sup>2</sup>	7.71 (1.43)
Průměr lumen, mm	3.12 (0.28)
Přítomnost trombu (% pacientů/ % řezů)	20 (95%) / 4 (19%)
Nekompletní apozice (% pacientů/ % vláken)	10 (47.6%) / 47 (1.1%)
Plocha nekompletní apozice, mm <sup>2</sup>	0.11 (0.21)
Významná nekompletní apozice (> 5% vláken stentu na jednoho pacienta)	0 (0%)
Disekce na hraně stentu (% pacientů)	8 (38%)
Velikost disekce na hraně (% obvodu stentu)	15.8%

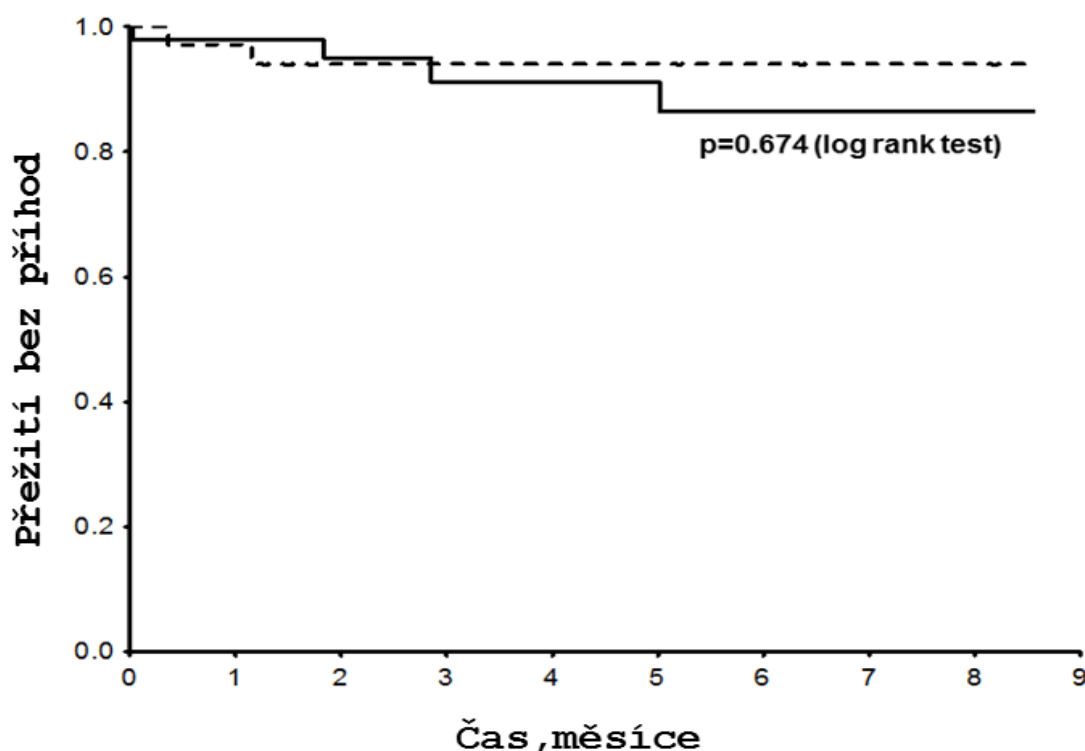
Dvacet jedna pacientů mělo na konci primární PCI provedeno vyšetření pomocí OCT, bez komplikací a tito pacienti tvoří OCT podstudii. Disekce na hraně byla přítomna u 8 pacientů a všechny tyto disekce byly malé, pod 30% obvodu tepny a nevyžadovaly další intervenci. Nenalezli jsme žádný případ nekompletní apozice stentu prokazatelné v mnoha řezech. Off-line, později provedená analýza QCA a OCT dat je shrnuta v Tabulce 19. Nalezli jsme několik významných rozdílů mezi oběma metodami: proximální referenční diametr stanovený pomocí OCT je o  $0.29(\pm 0.56)$  mm větší než obdobný parametr Dmax proximálně měřený pomocí QCA, s hodnotou  $p = 0.028$ . Obrázek 16 demonstruje tento rozdíl graficky. Poměr velikosti (průměru) stentu k tepně měřený pomocí QCA / OCT je  $1.26 / 1.14$ , což znamená významné nadhodnocení velikosti stentu. Velikost tohoto nadhodnocení definovaná pomocí OCT jako rozdíl Tabulkové velikosti stentu při implantačním tlaku a Proximálního referenčního diametru je statisticky významným negativním prediktorem přítomnosti nekompletní apozice stentu s plochou pod křivkou  $AUC (95\% CI) = 0.77 (0.56; 0.99)$ ,  $p=0.035$ . Toto nadhodnocení velikosti stentu měřené QCA nebo OCT zároveň nebylo významně spojeno s rizikem výskytu disekce na hraně stentu. Nenalezli jsme žádnou frakturu stentu.



**Obrázek 16.** Bland Altmanova analýza rozdílu v měření proximálního referenčního segmentu pomocí optické koherenční tomografie (OCT) a kvantitativní koronární angiografie (QCA). Průměr tepny měřený pomocí OCT je větší o  $0.29(\pm 0.56)$  mm,  $p = 0.028$ .

Klinické výsledky jsou shrnuty v Obrázku 17. Podařilo se nám docílit 100% klinickou kontrolu ve skupině Absorb a 96.5% sledování v Kontrolní skupině - 2 pacienty (oba zahraniční turisty) se nepodařilo zastihnout. Vyskytly se 2 případy ve skupině Absorb a 4 případy v Kontrolní skupině. Jeden pacient se 2 stenty Absorb implantovanými do RIA prodělal trombózu ve stentu 13. Den po výkonu, tři dny poté, co svévolně vysadil veškerou medikaci včetně aspirinu a ticagreloru. V březnu 2013 byla provedena druhá koronární intervence na RIA pouze technikou balonkové dilatace, pacient již výborně spolupracuje a užívá medikaci a jeho další klinický osud je dobrý. Druhý pacient se 3 implantovanými stenty Absorb byl za 5 týdnů v elektivním termínu přijat k provedení PCI 90% stenózy na velmi vinutém RC a tento výkon byl komplikován malým periprocedurálním infarktem myokardu při uzavěru boční větve. Tato příhoda nebyla nijak způsobena implantací stentu Absorb, ale splnila prospektivně definované

kritérium jakéhokoliv infarktu myokardu. Stran Kontrolní skupiny: jeden pacient zemřel druhý den po PCI v kardiogenním šoku; dva pacienti měli rekurenci anginy pectoris s prokázanou restenózou ve stentu (1 kovový a 1 lékový stent) a byli léčeni chirurgickou revaskularizací a čtvrtý pacient s primární PCI na RIA měl infarkt myokardu bez elevací ST úseku v povodí RC.



**Obrázek 17.** Kaplan-Meierovy křivky přežití bez příhod srovnávají skupinu Absorb (přerušovaná čára) a Kontrolní skupinu (plná čára). Počet analyzovaných pacientů je 40/57 při dimisi, 36/48 po 1 měsíci a 17/25 za 6 měsíců.

#### 2.4.4. Diskuse

**Kolik pacientů se STEMI lze potenciálně léčit pomocí vstřebatelných stentů?**

Dokončení bioresorpčního procesu (což je princip potenciální výhody) trvá dle preklinických dat alespoň 2 roky. (36) Tato úvaha



nás vedla k vyloučení pacientů s nejistou prognózou. Dalším významným klinickým faktorem byl požadavek na 12 měsíců duální protidestičkové léčby. Toto je v počáteční fázi klinických zkušeností s novým stentem jistě rozumné, zvláště vzhledem k vláknům stentu se šíří 150 mikrometrů. Na druhou stranu pouze 3.23% vláken stentu Absorb nebylo při kontrolním OCT za 6 měsíců po implantaci pokryto tkání (83) a již publikovaný design randomizované studie ABSORB II vyžaduje pouze 6 měsíců trvající duální antiagregaci.(86) Pozitivní výsledky této studie by mohly požadavek na dlouhodobou protidestičkovou terapii zmírnit. Z technické perspektivy by rozšíření spektra dostupných velikostí stentů, přinejmenším o průměry stentů 4 mm, významně rozšířilo část pacientů se STEMI vhodných k implantaci stentu Absorb. V současnosti je problém také s krátkou dobou použitelnosti, což má za následek občasné výpadky v dostupnosti. Tato záležitost bude jistě v brzké budoucnosti vyřešena.

#### **Mechanické vlastnosti a klinické výsledky s vstřebatelným stentem.**

Objektivní srovnání s kovovými stenty (Multilink Vision) a lékovými stenty (Xience Prime) ukázalo, že vstřebatelné stenty Absorb mají po implantaci lepší konformabilitu.(87) To však neplatí před implantací, tlustší vlákna a tedy i profil stentu Absorb zhoršují schopnost projít přes stenózu či vinutí; i my jsme u jednoho pacienta stent Absorb nezavedli pro ostrou angulaci v odstupu RC i přes absenci kalcifikací a dalších tortuosit. Mechanická pevnost po implantaci byla významně vylepšena u námi použité verze Absorb 1.1. a i přes velký poměr velikosti stentu k velikosti tepny je akutní smrštění podobné jako u pacientů se stabilní koronární nemocí.(88) Disekce na hraně stentu Absorb byly relativně časté, ale malé, neviditelné angiograficky a zatím vždy klinicky němé. Použití relativně velkých průměrů stentů se nejspíše podílelo na našich výborných výsledcích stran apozice stentu. Pouze 1.1% vláken stentu mělo nekompletní apozici ve srovnání s 3.5% vláken v OCT podstudii ABSORB Cohort B.(85) Správný výběr velikosti stentu je zcela zásadní a statisticky

významný rozdíl mezi měřením proximálního referenčního diametru pomocí QCA a OCT je klinicky relevantní, neboť rozdíl ve velikosti byl větší než 0.5 mm u 5 z 21 hodnocených pacientů. Technika QCA byla zahrnuta do designu randomizované studie ABSORB II (86), ale podle našich výsledků vede k významnému podhodnocení velikosti stentu.

### **Vstřebatelný stent a trombotická koronární léze**

Dosud publikované práce se stentem Absorb byly provedeny u pacientů se stabilními formami ischemické choroby srdeční a demonstrovaly velmi nízké riziko trombózy ve stentu či restenózy. Není však známo, zda tato technologie je podobně bezpečná u pacientů se STEMI, kteří mají nejvíce trombotické koronární léze. Všichni pacienti zařazení do naší studie měli angiograficky detekovatelný trombus a tedy akutní koronární lézi. Technikou OCT jsme prokázali přítomnost alespoň malého trombu u 20 ze 21 studovaných pacientů dokonce i na konci výkonu. Popsali jsme jeden případ subakutní trombózy ve vstřebatelném stentu po vysazení protidestičkové léčby. U tohoto pacienta byl druhý stent Absorb implantován k pokrytí distální disekce na hraně, finální výsledek byl angiograficky optimální. OCT nebylo v akutní fázi provedeno, neboť pacient byl elektricky nestabilní a vyžadoval 4 defibrilace pro komorové arytmie během výkonu. Během druhé PCI, tedy 13 dní po primární PCI, operátor po provedení manuální trombektomie a obnovení průtoku tepnou indikoval OCT a to demonstrovalo 2 mm mezeru mezi stenty jako možný vedlejší faktor. Celý stentovaný úsek byl postdilatován, další stent nebyl implantován. Překrývající se vlákna vstřebatelného stentu Absorb by měla výšku alespoň 300 mikrometrů, mohla by znamenat riziko pozdní endotelizace a překryv je tedy třeba minimalizovat.(89) Naše studie je plánována na 3 roky s cílem posouzení bezpečnosti i v delší perspektivě.

### Limitace

Malý počet pacientů a výběr dle vstupních a vylučovacích podmínek jistě může ovlivnit klinické výsledky a ty je tedy třeba považovat

za předběžné. Naopak, naše data z angiografie a optické koherenční tomografie jsou dosti robustní.

#### **2.4.5. Závěr**

Implantace plně vstřebatelného polymerového stentu Absorb v terapii STEMI, tedy během primární PCI, je možná, zdá se bezpečná a mohla by v budoucnosti být provedena u větší části pacientů s touto diagnózou. Správná volba velikosti stentu s významně větší velikostí stentu než je průměr tepny jistě přispěla k výborným procedurálním výsledkům. Prokázali jsme velmi dobrou apozici vláken stentu ke stěně tepny. Krátkodobé klinické výsledky jsou povzbuzující, budou však vyžadovat delší sledování.

### **3. Závěr**

Ischemická choroba srdeční má mnoho podob a patofyziologický vztah mezi ischemickou mitrální regurgitací a perkutánní koronární revaskularizací jako jednou z možností revaskularizace myokardu je těsný. Soubor výše uvedených prací tvoří logický celek. Definovali jsme incidenci ischemické mitrální regurgitace v současné kardiologii a i nyní se jedná o častý problém. Lze odhadnout, že každý rok v České republice zvažujeme nejlepší možnou terapii u cca 1290 pacientů s možnou indikací k revaskularizaci a současně přítomnou ischemickou mitrální regurgitací. Prokázali jsme, že pacienti v této klinické situaci mají vysokou mortalitu, přes 50% v prvních 5 letech, s dominujícími kardiovaskulárními příčinami. Zjistili jsme také, že patofyziologická představa o souvislosti viabilního myokardu a zlepšení IMR po revaskularizaci je správná - přítomnost 5 a více viabilních segmentů předpovídá zlepšení IMR po revaskularizaci. Naopak, při výrazné dysynchronii mezi papilárními svaly nelze zlepšení IMR předpovědět. Zajímavý je také fakt, že dlouhodobou prognózu pacientů s IMR lépe predikuje velikost levé komory vztažená na plochu těla než stupeň významnosti IMR. Až

překvapivě silný byl vztah předchozí revaskularizace myokardu na lepší vyhlídky pacientů i mnoho let (v průměru více než 10) po tomto zákroku.

I z tohoto důvodu jsme se v další části naší práce výrazně zaměřili na zkoumání perkutánních koronárních intervencí. Patofyziologii neointimální hyperplázie jako podkladu klinického problému restenózy ve stentu jsme zkoumali na animálním modelu. V mezioborové spolupráci především s kolegy z Fyzikálního ústavu Akademie věd ČR jsme s pomocí nanotechnologie vyvinuli nový potah koronárního stentu; použili jsme teoreticky velmi atraktivní nanokrystalický diamant. Po nezbytných přípravách in vitro jsme přistoupili k animálnímu experimentu a na modelu normálních prasečích koronárních tepen jsme provedli randomizovaný experiment. Pomocí optické koherenční tomografie, tedy metody umožňující detailní hodnocení neointimální hyperplázie in vivo, jsme prokázali menší plochu neointimální hyperplázie po implantaci stentu s NCD potahem ve srovnání s identickým, kovovým stentem bez potahu. V poslední části jsme se zabývali primární perkutánní koronární intervencí, tedy výkonem prováděným pro akutní infarkt myokardu. Zde je velmi jasná souvislost s ischemickou mitrální regurgitací, která se může objevit i po mnoha letech od ischemického postižení funkce a/nebo geometrie levé komory. Právě v dlouhodobé perspektivě by mohla být výhoda fascinující technologie plně vstřebatelných koronárních stentů. Jako jedni z prvních jsme použili plně vstřebatelné koronární stenty během primární PCI. Akutní procedurální výsledky jsou výborné a to včetně angiografických dat. U podskupiny pacientů jsme získali i velmi detailní pohled na funkci vstřebatelných stentů pomocí optické koherenční tomografie, s výbornými mechanickými vlastnostmi stentů a dobrým bezpečnostním profilem. Prvotní klinická data jsou velmi povzbudivá, ale budou jistě vyžadovat větší počet pacientů a delší dobu sledování.

**Použitá literatura**

1. Liel-Cohen N, Guerrero JL, Otsuji Y, Handschumacher MD, Rudski LG, Hunziker PR, et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2000 Jun 13;101(23):2756-63.
2. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):295-301.
3. Barzilai B, Gessler C, Jr., Perez JE, Schaab C, Jaffe AS. Significance of Doppler-detected mitral regurgitation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Feb 1;61(4):220-3.
4. Alam M, Thorstrand C, Rosenhamer G. Mitral regurgitation following first-time acute myocardial infarction--early and late findings by Doppler echocardiography. *Clin Cardiol*. 1993 Jan;16(1):30-4.
5. Feinberg MS, Schwammenthal E, Shlizerman L, Porter A, Hod H, Friemark D, et al. Prognostic significance of mild mitral regurgitation by color Doppler echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):903-7.
6. Golia G, Anselmi M, Rossi A, Cicoira MA, Tinto M, Marino P, et al. Relationship between mitral regurgitation and myocardial viability after acute myocardial infarction: their impact on prognosis. *Int J Cardiol*. 2001 Mar;78(1):81-90.
7. Magne J, Senechal M, Dumesnil JG, Pibarot P. Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology*. 2009;112(4):244-59.
8. Burch GE, De Pasquale NP, Phillips JH. Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction. *Arch Intern Med*. 1963 Jul;112:112-7.
9. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, De Bonis M, Schinkel AF, Torracca L, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion

according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr.* 2004 Oct;5(5):326-34.

10. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. *Ann Intern Med.* 1992 Jul 1;117(1):10-7.

11. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001 Apr 3;103(13):1759-64.

12. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart.* 2007 Jun;93(6):766-72.

13. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC, Jr, Gersh BJ, Basta L, et al. Clinical Significance of Mitral Regurgitation After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997 August 5, 1997;96(3):827-33.

14. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart.* Nov;96(22):1803-8.

15. Ellis SG, Whitlow PL, Raymond RE, Schneider JP. Impact of mitral regurgitation on long-term survival after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 1;89(3):315-8.

16. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(15):1528-32.

17. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Aug;32(2):427-31.

18. Fukui T, Takanashi S, Tabata M, Hosoda Y. Mild or moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2007 Nov-Dec;22(6):480-5.

19. Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, et al. Mitral valve repair versus revascularization alone in the

treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I499-503.

20. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I68-75.

21. Ryden T, Bech-Hanssen O, Brandrup-Wognsen G, Nilsson F, Svensson S, Jeppsson A. The importance of grade 2 ischemic mitral regurgitation in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Aug;20(2):276-81.

22. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Yuh B, Bhudia SK, et al. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2005 Feb;79(2):462-70; discussion -70.

23. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, et al. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2005 Aug;80(2):570-7.

24. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):230-68.

25. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Oct 7;118(15):e523-661.

26. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987 Mar 19;316(12):701-6.
27. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Aug 25;331(8):489-95.
28. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar 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 May;21(10):823-31.
29. 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 Jun 6;346(23):1773-80.
30. 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 Jul 21;98(3):224-33.
31. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007 Sep 15;370(9591):937-48.
32. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation.* Jun 15;121(23):2575-83.
33. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G, Maier W, Dirsch O, De Groot P, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for



reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001 Aug 21;104(8):928-33.

34. 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 Jul 25;102(4):399-404.

35. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007 Jan;69(1):128-31.

36. 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 Nov 30;122(22):2288-300.

37. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):836-44.

38. 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 Mar 15;371(9616):899-907.

39. Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2012 Jan;7(9):1060-1.

40. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation*. 1981 Mar;63(3):565-71.
41. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J*. 2007 Mar;28(6):679-84.
42. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.
43. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2007 Feb 13;115(6):782-91.
44. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Pierard LA, et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 20;50(21):2071-7.
45. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J, 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1619-25.
46. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, Cabell CH, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II103-10.

47. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, Muhlbaier LH, Swaminathan M, Mathew JP, et al. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I293-8.
48. Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg*. 1999 Aug;68(2):426-30.
49. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Dec;122(6):1125-41.
50. Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, De Robertis M, Magliato KE, Blanche C, et al. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jun;79(6):1895-901.
51. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 5;49(22):2191-201.
52. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):381-7.
53. Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N, et al. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I529-34.
54. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I396-401.

55. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Dec;128(6):916-24.
56. Penicka M, Tousek P, De Bruyne B, Wijns W, Lang O, Madaric J, et al. Myocardial positive pre-ejection velocity accurately detects presence of viable myocardium, predicts recovery of left ventricular function and bears a prognostic value after surgical revascularization. *Eur Heart J.* 2007 Jun;28(11):1366-73.
57. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 3;39(7):1151-8.
58. Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, Razzouk A, Pai RG. Factors affecting regression of mitral regurgitation following isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Nov;28(5):783-7.
59. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15;39(10):1651-6.
60. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Dec;20(7):1594-8.
61. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation.* 2000 Sep 19;102(12):1400-6.

62. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1826-34.
63. Komeda M, Glasson JR, Bolger AF, Daughters GT, 2nd, MacIsaac A, Oesterle SN, et al. Geometric determinants of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-128-33.
64. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):248-56.
65. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
66. Penicka M, Bartunek J, Lang O, Medilek K, Tousek P, Vanderheyden M, et al. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 2;50(14):1315-23.
67. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(17):2134-41.
68. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(6):757-65.
69. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):765-70.

70. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1713-7.
71. Penicka M, Linkova H, Lang O, Fojt R, Kocka V, Vanderheyden M, et al. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009 Oct 13;120(15):1474-81.
72. Radu M, Jorgensen E, Kelbaek H, Helqvist S, Skovgaard L, Saunamaki K. Strut apposition after coronary stent implantation visualised with optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2010 May;6(1):86-93.
73. Radu M, Jorgensen E, Kelbaek H, Helqvist S, Skovgaard L, Saunamaki K. Optical coherence tomography at follow-up after percutaneous coronary intervention: relationship between procedural dissections, stent strut malapposition and stent healing. *EuroIntervention*. 2011 Jul;7(3):353-61.
74. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 20;59(12):1058-72.
75. Kesavan S, Strange JW, Johnson TW, Flohr-Roese S, Baumbach A. First-in-man evaluation of the MOMO cobalt-chromium carbon-coated stent. *EuroIntervention*. 2013 Jan 22;8(9):1012-8.
76. Sick PB, Gelbrich G, Kalnins U, Erglis A, Bonan R, Aengevaeren W, et al. Comparison of early and late results of a Carbofilm-coated stent versus a pure high-grade stainless steel stent (the Carbostent-Trial). *Am J Cardiol*. 2004 Jun 1;93(11):1351-6, A5.
77. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer

*Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. EuroIntervention. 2005 May;1(1):58-65.*

78. *Stavis C, Clare TL, Butler JE, Radadia AD, Carr R, Zeng H, et al. Surface functionalization of thin-film diamond for highly stable and selective biological interfaces. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jan 18;108(3):983-8.*

79. *Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobberstein J, Boehm M, et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. Radiology. 2006 Aug;240(2):411-8.*

80. *Cremers B, Speck U, Kaufels N, Mahnkopf D, Kuhler M, Bohm M, et al. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. Thromb Haemost. 2009 Jan;101(1):201-6.*

81. *Kume T, Okura H, Miyamoto Y, Yamada R, Saito K, Tamada T, et al. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation - preliminary observation. Circ J. 2012;76(3):698-703.*

82. *Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 4;58(15):1578-88.*

83. *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 Nov 30;122(22):2301-12.*

84. *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 Feb;32(3):294-304.*

85. Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, Farooq V, Diletti R, Onuma Y, et al. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Sep;4(9):992-1001.
86. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K, et al. ABSORB II randomized controlled trial: A clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: Rationale and study design. *Am Heart J.* 2012 Nov;164(5):654-63.
87. 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 Nov;3(11):1190-8.
88. Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Jul 1;78(1):3-12.
89. Farooq V, Onuma Y, Radu M, Okamura T, Gomez-Lara J, Brugaletta S, et al. Optical coherence tomography (OCT) of overlapping bioresorbable scaffolds: from benchwork to clinical application. *EuroIntervention.* 2011 Jul;7(3):386-99.



## **5. Přehled publikační činnosti doktoranda**

### **5.1. Publikace in extenso se vztahem k tématu**

PĚNIČKA, Martin, LÍNKOVÁ, Hana, LANG, Otto, FOJT, Richard, **KOČKA, Viktor**, VANDERHEYDEN, Marc, BARTŮNĚK, Jozef. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2009, 120(15), 1474-1481. IF: 14.8/2009.

**Viktor Kočka**, Tomáš Jirásek, Andy Taylor, František Fendrych, Bohuslav Rezek, Zuzana Šimůnková, Iveta Mrázová, Petr Toušek, Jan Mistrík, Václav Mandys and Miloš Nesládek. Novel Nanocrystalline Diamond Coating of Coronary Stents Reduces Neointimal Hyperplasia in Pig Model. *Exp Clin Cardiol* Vol 20 Issue1 pages 65-76, 2014. IF 1.1/2014

**Kocka V**, Maly M, Tousek P, Budesinsky 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 Jan 12. Doi: 10.1093/eurheartj/eh545. IF 14.1/2014

### **5.2. Abstrakta z konferencí se vztahem k tématu**

1.místo na Studentské vědecké konferenci 3.LF UK Praha v roce 2013. Novel Nanocrystalline Diamond Coating of Coronary Stents Reduces Neointimal Hyperplasia in Pig Model. **Viktor Kočka**

**Viktor Kocka**; Tomáš Jirásek; Andy Taylor; František Fendrych; Bohuslav Rezek; Zuzana Šimůnková; Iveta Mrázková; Petr Tousek; Jan Mistrík; Miloš Nesládek. Novel Nanocrystalline Diamond Coating of Coronary Stents Reduces Neointimal Hyperplasia in Pig Model *Circulation*. 2012; 126: A14910. IF 15.2/2012

**KOČKA, Viktor, WIDIMSKÝ, Petr, PĚNIČKA, Martin, LÍNKOVÁ, Hana, BUDĚŠÍNSKÝ, Tomáš, DVOŘÁK, Jaroslav, LISA, Libor, TOUŠEK, Petr.** Prospective single center registry of patients with ischemic mitral regurgitation considered for revascularization (PRAGUE 9 study registry) with one year clinical follow up. *European Heart Journal*, 2009, 30 (Suppl. 1), 403-404. ISSN 0195-668X. IF: 9.800/2009.

### 5.3. Další publikace

**KOČKA, Viktor, LISA, Libor, TOUŠEK, Petr, BUDĚŠÍNSKÝ, Tomáš, WIDIMSKÝ, Petr.** ST elevation myocardial infarction treated with bioresorbable vascular scaffold: rationale and first cases. *European Heart Journal*. 2013, 34(27), 2073. ISSN 0195-668X. DOI: 10.1093/eurheartj/eh168.

**KOČKA, Viktor, TOUŠEK, Petr.** Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) – současnost a novinky v roce 2013. *Kardiologická revue*. 2013, 15(3), 149-152. ISSN 1212-4540. SJR: 0.101/2012.

**KOČKA, Viktor, WIDIMSKÝ, Petr.** Lékové stenty – pro všechny, pro někoho, či pro nikoho?. *Vnitřní lékařství*. 2007, 53(10), 1033-1034. ISSN 0042-773X. SJR: 0.134/2007.

**KOČKA, Viktor, WIDIMSKÝ, Petr, TOUŠEK, Petr, ČERVINKA, Pavel, BEDNÁŘ, František, LÍNKOVÁ, Hana, RÝZLOVÁ, Michaela, LABOŠ, Marek, ULMAN, Jaroslav, JIRÁSEK, Karel, STRAKA, Zbyněk.** Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) typu CoreValve – první zkušenosti ve FNKV, výhody a úskalí nové metody. *Cor et Vasa*. 2010, 52(Suppl. 1), 70-75. ISSN 0010-8650. SJR: 0.120/2010.

**KOČKA, Viktor.** Funkční měření v katetrizační laboratoři - aneb je koronarografie vždy dokonalá?. *Cor et Vasa*. 2009, 51(Suppl. 4), 26-30. ISSN 0010-8650. SJR: 0.117/2009.

KOČKOVÁ, Radka, **KOČKA, Viktor**, KIERNAN, Thomas, FAHY, Gerard J.. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007, 18(5), 545-547. ISSN 1045-3873. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00752.x. IF: 3.475/2007.

KELLY, P., CAROLL, N., GRANT, C., BARRETT, C., **KOČKA, Viktor**. Successful treatment of massive pulmonary embolism with prolonged catheter-directed thrombolysis. *Heart and Vessels*. 2006, 21(2), 124-126. ISSN 0910-8327. IF: 1.056/2006.

VANĚK, Tomáš, BEDNÁŘ, František, **KOČKA, Viktor**, LUHA, Olev, TOUŠEK, Petr, JIRMÁŘ, Radovan, WIDIMSKÝ, Petr. Perkutánní implantace aortální chlopně z pohledu anesteziologa. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2009, 20(6), 305-308. ISSN 1214-2158. SJR: 0.105/2009.

PĚNIČKA, Martin, BARTŮNĚK, Jozef, TRAKALOVÁ, Helena, HRABÁKOVÁ, Hana, MARUŠKOVÁ, Michaela, KARÁSEK, Jiří, **KOČKA, Viktor**. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Outpatients with Unexplained Dyspnea a Pressure-Volume Loop Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010, 55(16), 1700-1709. ISSN 0735-1097. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.076. IF: 14.292/2010.

PĚNIČKA, Martin, **KOČKA, Viktor**, HEŘMAN, Dalibor, TRAKALOVÁ, Helena, HEROLD, Martin. Cardiac resynchronization therapy for the causal treatment of heart failure with preserved ejection fraction: insight from a pressure-volume loop analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2010, 12(6), 634-636. ISSN 1388-9842. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq068. IF: 4.512/2010.

WIDIMSKÝ, Petr, **KOČKA, Viktor**. Perkutánní koronární intervence u veselé stoleté pacientky s akutním koronárním syndromem. *Cor et Vasa*. 2010, 52(Suppl. 1), 31-32. ISSN 0010-8650. SJR: 0.120/2010.

OSMANČÍK, Pavel, ŠTROS, Petr, HEŘMAN, Dalibor, **KOČKA, Viktor**, PAŠKOVÁ, Eva. Cardiac resynchronization therapy implantation following transcatheter aortic valve implantation. *Europace*. 2011, 13(2), 290-291. ISSN 1099-5129. DOI: 10.1093/europace/euq336. IF: 1.980/2011.

KOČKOVÁ, Radka, ŠKVAŘIL, Jan, ČERNOHOUS, Miroslav, MALÝ, Marek, **KOČKA, Viktor**, LINHART, Aleš. Five year two center retrospective analysis of patients with toxic digoxin serum concentration. *International Journal of Cardiology*. 2011, 146(3), 447-448. ISSN 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.114. IF: 7.078/2011.

TOUŠEK, Petr, OSMANČÍK, Pavel, PAULŮ, Petra, **KOČKA, Viktor**, WIDIMSKÝ, Petr. Clopidogrel up-titration versus standard dose in patients with high residual platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: A single-center pilot randomised study. *International Journal of Cardiology*. 2011, 152(2), 231-232. ISSN 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.021. IF: 7.078/2011.

ULMAN, Jaroslav, **KOČKA, Viktor**. Infarkt myokardu pravé komory. *Interní medicína pro praxi*. 2002, 4(8), 409-411. ISSN 1212-7299.

MOŤOVSKÁ, Zuzana, ODVODYOVÁ, Denisa, KARPÍŠEK, Michal, HRABÁKOVÁ, Hana, **KOČKA, Viktor**, ŠIMKOVÁ, Iveta, KATINA, Stanislav, WIDIMSKÝ, Petr. Platelet-derived chemokines, PF-4 and RANTES, are significantly increased in hemodynamically significant degenerative aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2011, 152(2), 273-275. ISSN 0167-5273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.021. IF: 7.078/2011.

OSMANČÍK, Pavel, PAULŮ, Petra, TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**, WIDIMSKÝ, Petr. High leukocyte count and interleukin-10 predict high on-treatment-platelet-reactivity in patients treated with clopidogrel. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012, 33(4, Spec. Iss. SI), 349-354. ISSN 0929-5305. DOI: 10.1007/s11239-011-0659-5. IF: 1.985/2012.

JÄGER, Jiří, JAKABČIN, Jozef, ČERVINKA, Pavel, NOVÁK, Antonín, DERNER, Milouš, **KOČKA, Viktor**. Perkutánní uzávěr defektu septa síní a katetrizační implantace aortální chlopně u pacienta s difuzním postižením věnčitých tepen. *Cor et Vasa*. 2011, 53(4-5), 285-291. ISSN 0010-8650. SJR: 0.119/2011.

TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**. Strategie antiagregační léčby po perkutánní koronární intervenci. *Praktický lékař*. 2012, 92(1), 8-10. ISSN 0032-6739. SJR: 0.148/2012.

LÍNKOVÁ, Hana, KNOT, Jiří, TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**. Krátkodobé výsledky klinického a echokardiografického sledování pacientů po TAVI. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2012, 11(2), 53-56. ISSN 1213-807X. SJR: 0.111/2012.

PAULŮ, Petra, OSMANČÍK, Pavel, TOUŠEK, Petr, MINAŘÍK, Marek, BENEŠOVÁ, Lucie, MOŤOVSKÁ, Zuzana, BEDNÁŘ, František, **KOČKA, Viktor**, WIDIMSKÝ, Petr. Lack of association between clopidogrel responsiveness tested using point-of-care assay and prognosis of patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013, 36(1), 1-6. ISSN 0929-5305. DOI: 10.1007/s11239-012-0813-8. IF: 1.985/2012.

TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**, BEDNÁŘ, František, DVOŘÁČEK, Miroslav, VLČEK, Libor, BULVAS, Miroslav, LÍNKOVÁ, Hana, SULŽENKO, Jakub, WIDIMSKÝ, Petr. Right subclavian approach in transcatheter

aortic valve implantation using the CoreValve prosthesis. *Cor et Vasa*. 2012, 54(5), e326-e328. ISSN 0010-8650. DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.08.002. SJR: 0.113/2012.

JIRÁSEK, Tomáš, **KOČKA, Viktor**, SZARSOZI, Ondrej, PIRK, Jan. Nepravá výduť stěny žilního štěpu u pacienta s implantovaným MGuard typem koronárního stentu: kazuistické sdělení a popis mikroskopických změn. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2013, 49/58(3), 137-140. ISSN 1210-7875.

TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**, SULŽENKO, Jakub, BEDNÁŘ, František, LÍNKOVÁ, Hana, WIDIMSKÝ, Petr. Pharmacodynamic Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *BioMed Research International*. 2013, 2013(Article ID 386074), 1-3. ISSN 2314-6133. DOI: 10.1155/2013/386074.

TOUŠEK, Petr, **KOČKA, Viktor**, BEDNÁŘ, František, DVOŘÁČEK, Miroslav, VLČEK, Libor, BULVAS, Miroslav, LÍNKOVÁ, Hana, SULŽENKO, Jakub, WIDIMSKÝ, Petr. Pravostranný subklaviální přístup u transkatetové implantace aortální chlopně s použitím protézy CoreValve. *Cor et Vasa*. 2012, 54(9-10), 501-503. ISSN 0010-8650. SJR: 0.113/2012.

### **Kapitoly v učebnicích**

**KOČKA, Viktor**, TOUŠEK, Petr, WIDIMSKÝ, Petr. Chapter 45. Percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndromes. In: TUBARO, M., DANCHIN, N., FILIPPATOS, G., et al.. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*. Oxford: Oxford University Press, 2011, s. 438-448. ISBN 978-0-19-958431-4.

WIDIMSKÝ, Petr, ZATLOUKAL, Petr, OSMANČÍK, Pavel, MOŤOVSKÁ, Zuzana, GREGOR, Pavel, **KOČKA, Viktor**, LÍNKOVÁ, Hana, PAUK, Norbert. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie*

[Online]. 1. vyd. Praha: 3. interní kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011. 370 s. ISBN 978-80-260-1762-2.

**KOČKA, Viktor.** 4. Vyšetřovací metody v kardiologii. In: WIDIMSKÝ, Petr, et al.. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie [Online]*. 1. vyd. Praha: 3. interní kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011, s. 48-59. ISBN 978-80-260-1762-2.

**KOČKA, Viktor.** 11. Plicní hypertenze. Tromboembolická nemoc. In: WIDIMSKÝ, Petr, et al.. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie [Online]*. 1. vyd. Praha: 3. interní kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011, s. 145-158. ISBN 978-80-260-1762-2.

**KOČKA, Viktor.** 6. Elektrofyzologie srdce, základy EKG. In: WIDIMSKÝ, Petr, et al.. *Srdce a plíce: Moderní učebnice kardiologie a pneumologie [Online]*. 1. vyd. Praha: 3. interní kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, 2011, s. 88-100. ISBN 978-80-260-1762-2.

## 6. Přílohy: kopie publikovaných prací se vztahem k tématu

**Circulation**  
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**Predictors of Improvement of Unrepaired Moderate Ischemic Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Elective Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery**  
Martin Penicka, Hana Linkova, Otto Lang, Richard Fojt, Viktor Kočka, Marc Vanderheyden and Jozef Bartunek

*Circulation*. 2009;120:1474-1481; originally published online September 28, 2009;  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842104  
*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.  
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/120/15/1474>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Circulation* is online at:  
<http://circ.ahajournals.org//subscriptions/>

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on February 25, 2014



## Cardiovascular Surgery

# Predictors of Improvement of Unrepaired Moderate Ischemic Mitral Regurgitation in Patients Undergoing Elective Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Martin Penicka, MD, PhD; Hana Linkova, MD; Otto Lang, MD, PhD; Richard Fojt, MD; Viktor Kočka, MD; Marc Vanderheyden, MD; Jozef Bartunek, MD, PhD

**Background**—The persistence of moderate ischemic mitral regurgitation (IMR) after isolated coronary artery bypass graft surgery is an important independent predictor of long-term mortality. The aim of the present study was to identify predictors of postoperative improvement in moderate IMR in patients with ischemic heart disease undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery.

**Methods and Results**—The study population consisted of 135 patients with ischemic heart disease (age,  $65 \pm 9$  years; 81% male) and moderate IMR undergoing isolated coronary artery bypass graft surgery. Fourteen patients died before the 12-month follow-up echocardiography and were excluded. At the 12-month follow-up, 57 patients showed no or mild IMR (improvement group), whereas 64 patients failed to improve (failure group). Before coronary artery bypass graft surgery, the improvement group had significantly more viable myocardium and less dyssynchrony between papillary muscles than the failure group ( $P < 0.001$ ). All other preoperative parameters were similar in both groups. Large extent ( $\geq 5$  segments) of viable myocardium (odds ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.22 to 1.89;  $P < 0.001$ ) and absence ( $< 60$  ms) of dyssynchrony (odds ratio, 1.49; 95% confidence interval, 1.29 to 1.72;  $P < 0.001$ ) were independently associated with improvement in IMR. The majority (93%) of patients with viable myocardium and an absence of dyssynchrony showed an improvement in IMR. In contrast, only 34% and 18% of patients with dyssynchrony and nonviable myocardium, respectively, showed an improvement in IMR, whereas 32% and 49%, respectively, of these patients showed worsening of IMR ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion**—Reliable improvement in moderate IMR by isolated coronary artery bypass graft surgery was observed only in patients with concomitant presence of viable myocardium and absence of dyssynchrony between papillary muscles. (*Circulation*. 2009;120:1474-1481.)

**Key Words:** cardiopulmonary bypass ■ hibernation ■ mitral valve ■ regurgitation ■ remodeling

Persistent moderate ischemic mitral regurgitation (IMR) after isolated coronary artery bypass graft (CABG) surgery is associated with poor prognosis.<sup>1</sup> However, optimal interventional management is still under discussion. Randomized data on the benefit of restrictive annuloplasty at the time of CABG are lacking, and results of observational studies on the survival benefit are not consistent.<sup>2-6</sup> Nevertheless, restrictive mitral valve annuloplasty at the time of CABG has become the recommended approach for the surgical management of patients presenting with severe preoperative IMR.<sup>7,8</sup> Whether the same recommendation should be applied in patients with moderate perioperative IMR is controversial. The ambiguity relates to the higher perioperative mortality compared with isolated CABG.<sup>2</sup> On the other hand, IMR may improve by CABG alone,<sup>2,9</sup> and no reliable predictors of IMR

improvement after isolated CABG have been identified. Accordingly, the aim of the present study was to identify preoperative predictors of unrepaired moderate IMR improvement in patients with ischemic heart disease undergoing elective CABG as the sole surgical procedure.

Editorial see p 1459  
Clinical Perspective on p 1481

## Methods

### Patients

Between February 2002 and June 2003, 1412 patients underwent CABG in 2 participating institutions. Overall indications for CABG were as follows. All patients with angina were considered eligible for surgery. In case of heart failure symptoms or in asymptomatic patients, the decision to perform CABG surgery was guided by the

Continuing medical education (CME) credit is available for this article. Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the quiz.

Received December 7, 2008; accepted July 10, 2009.

From the Departments of Cardiology (M.P., H.L., R.F., V.K.) and Nuclear Medicine (O.L.), Third Faculty of Medicine Charles University, Prague, Czech Republic, and Cardiovascular Center (M.V., J.B.), OLV Hospital, Aalst, Belgium.

Correspondence to Martin Penicka, Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine Charles University in Prague, Ruska 87, 10004 Prague, Czech Republic. E-mail [penicka@fnkv.cz](mailto:penicka@fnkv.cz)

© 2009 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842104

Downloaded from <http://circ.ahajournals.org/> by guest on February 25, 2014

extent of coronary artery disease. All patients with left main or proximal 3-vessel disease were considered eligible for myocardial revascularization regardless of viability status. The study population consisted of 135 consecutive patients (age,  $65 \pm 9$  years; 81% male) with ischemic heart disease and moderate IMR referred electively for isolated CABG who met the following criteria: stable left ventricular (LV) dysfunction with an LV ejection fraction  $\leq 45\%$  for at least 3 months and stable moderate (vena contracta width, 0.3 to 0.7 cm; ratio of jet area to left atrial [LA] area, 20% to 40%) IMR on 2 different examinations performed at least 1 month apart during stable conditions. In the presence of qualifying LV dysfunction, an additional 2 criteria were required to diagnose IMR<sup>10</sup>: the presence of apical displacement of mitral leaflets and the absence of organic leaflet lesions. Assessment of myocardial viability was not used for patient selection.

Patients with unstable clinical conditions, overt heart failure during the 30-day period before CABG, acute coronary syndrome in the previous 3 months, concomitant organic mitral valve lesions, or significant aortic valvular disease were excluded from the study. All patients included in the study had CABG as the sole procedure. No patients underwent concomitant LV remodeling, aneurysmectomy, mitral valve repair, or the Maze procedure. The study was approved by the ethics committee of each institution. All patients gave written informed consent before participation in the study.

### Study Protocol

Preoperative clinical characteristics were collected prospectively before CABG. In the week leading up to CABG, each patient underwent echocardiography, including tissue Doppler imaging (TDI), to assess mitral regurgitation, LV volumes, LV ejection fraction, and dyssynchrony between papillary muscles. Additionally, single-photon emission computed tomography (SPECT) was used to assess myocardial perfusion (technetium-99m tetrofosmin) and glucose uptake (F18-fluorodeoxyglucose). At 12 months after surgery, echocardiography was repeated. Thereafter, patients were followed up clinically.

### Echocardiography and TDI

All studies were performed with a commercially available system equipped with TDI. LV volumes and ejection fractions were assessed in apical 4-chamber and 2-chamber views with the biplane Simpson's method. TDI was performed in pulsed-wave mode.<sup>11</sup> In brief, in 3 apical views (4-, 3-, and 2-chamber views), longitudinal myocardial velocities were recorded in the 4 mid-LV segments (lateral, posterior, anterior, and inferior). The segments adjacent to the papillary muscles were noted. The sample volume was placed in the region of insertion of the papillary muscle within the midventricular segment. Gain and filters were adjusted to obtain an optimal tissue signal. Myocardial velocities were recorded at end expiration at a sweep speed of 100 mm/s. All studies were stored in digital format for offline analysis. The mean from at least 3 consecutive beats was taken for each measurement.

### Assessment of IMR and Mitral Valve Deformation

All measurements were performed in the apical 4-chamber view. At baseline, IMR was evaluated by measuring the width of the vena contracta and the ratio of the IMR color flow jet area to the LA area. At 12 months after surgery, the assessment of the IMR jet area to LA area was repeated to evaluate the IMR change from baseline. The severity of IMR was graded as mild (ratio of jet area to LA area  $< 20\%$ ), moderate (ratio of jet area to LA area, 20% to 40%), or severe (ratio of jet area to LA area  $> 40\%$ ).<sup>8,12</sup> Intraobserver and interobserver variabilities relative to assessment of ratio of jet area to LA area were 9.3% (2.7% units) and 10.8% (3.1% units), respectively.

The mitral valve tenting area was measured at midsystole as the area enclosed between the annular plane and mitral leaflets.<sup>13</sup> Displacement of mitral coaptation (coaptation height) toward the LV apex was measured as the distance between leaflet coaptation and the mitral annulus plane.<sup>13</sup> The posterior leaflet angle was calculated

according to the previously described formula<sup>13</sup>:  $PLA = \sin^{-1}(CD/PLL)$ , where PLA is the posterior leaflet angle, CD is the coaptation distance, and PLL is the posterior leaflet length. Mitral annulus diameter was measured at end diastole. LA area was measured with 2-dimensional planimetry.

### Assessment of Dyssynchrony Between the Papillary Muscles by TDI

To assess dyssynchrony between papillary muscles, the time delay between the onset of the QRS complex on the surface ECG and the onset of the systolic velocity wave on the TDI recording was assessed in the lateral, posterior, anterior, and inferior mid-LV segments (Figure 1). The segments adjacent to the papillary muscles were used for assessment of dyssynchrony; the lateral (71%) or anterior (29%) segment was used for the anterior papillary muscle, and the inferior (82%) or posterior (18%) segment was used for the posterior papillary muscle. Dyssynchrony was calculated as the difference between the time delay in the 2 segments adjacent to the papillary muscles.<sup>14,15</sup>

### Assessment of Viability by SPECT

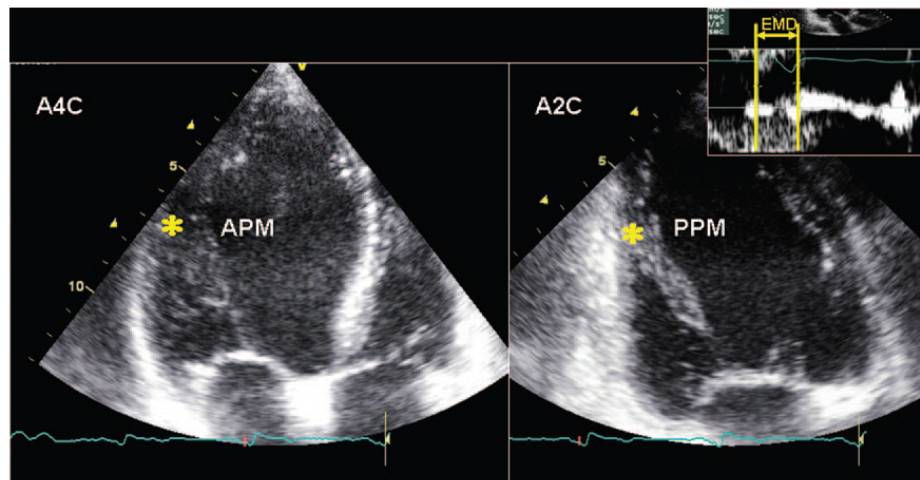
In brief,<sup>11</sup> technetium-99m tetrofosmin (600 MBq) was injected intravenously to evaluate resting perfusion. After a light meal and administration of acipimox, F18-fluorodeoxyglucose (185 MBq) was injected intravenously to assess myocardial glucose uptake. Dual-isotope simultaneous image acquisition was performed 45 minutes after F18-fluorodeoxyglucose injection with high-energy 511-keV collimators. The images were displayed as polar maps, which were normalized to maximum activity (set at 100%). To assess myocardial viability, polar maps were divided into 16 segments. Segments showing normal perfusion of technetium-99m tetrofosmin and segments with perfusion defects but preserved or increased F18-fluorodeoxyglucose (perfusion-metabolism mismatch) were considered viable. Segments with concordantly reduced perfusion and metabolism were considered nonviable.

### Statistical Analysis

Data are presented as mean  $\pm$  SD or median and interquartile range. The 2-sided paired and unpaired Student *t* test or Pearson correlation coefficient was used as appropriate. The Fisher exact test was used to compare categorical variables in 2  $\times$  2 contingency tables. In cases when the contingency table had  $> 2$  rows or 2 columns, the  $\chi^2$  test was used. Multiple stepwise regression analysis was used to define independent predictors of IMR improvement. IMR improvement was defined by a decrease in IMR to trace or mild at the 12-month follow up. This multiple analysis comprised the preoperative clinical, echocardiographic, and SPECT parameters listed in Tables 1 and 2. Of these variables, only the dyssynchrony between papillary muscles and the number of dysfunctional viable segments were independent predictors of IMR improvement. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated for these important predictors only. Cumulative survival curves for the composite of death resulting from any cause and hospitalization for worsening heart failure were derived according to the Kaplan-Meier method, and differences between curves were analyzed by log-rank statistics. For all tests, values of  $P < 0.05$  were considered significant. All analyses were conducted with SPSS software (version 13).

### Results

Six patients (4.4%) died perioperatively of pump failure leading to low-output syndrome, multiorgan failure ( $n = 5$ ), or sepsis ( $n = 1$ ). An additional 8 patients (6.2%) died during the 12 months after CABG. The causes of deaths were cardiovascular in all patients (3 sudden cardiac and 5 pump failure deaths). The remaining 121 patients underwent 12-month follow-up echocardiography and were included in the analysis. At the 12-month follow-up, 57 patients showed either no or mild IMR (improvement group). In contrast, 64 patients

1476 *Circulation* October 13, 2009

**Figure 1.** Example of assessment of dyssynchrony between the papillary muscles using apical 4-chamber (A4C) and 2-chamber (A2C) views. In a segment adjacent to the anterior (APM) and posterior (PPM) papillary muscles (yellow asterisk), the time interval between the onset of QRS complex on the surface ECG and the onset of systolic velocity wave on TDI was recorded (right upper corner). These time intervals represent delays between the beginning of electric activation and beginning of systolic wall motion in each segment, ie, electromechanical delay (EMD). Dyssynchrony between the papillary muscles was calculated as the difference between the time delays in the 2 segments adjacent to papillary muscles.

failed to improve in degree of IMR (failure group). The failure group consisted of 30 patients who showed no change and 34 patients who showed deterioration in their IMR degree. All preoperative clinical characteristics were similar between groups (Table 1). Complete revascularization of all stenosed lesions of major coronary arteries (left main, left anterior descending, left circumflex, and right coronary arteries) was achieved in 83% of patients.

Table 2 shows preoperative and 12-month follow-up SPECT and echocardiographic data for both groups. Blood

pressure and heart rate were similar at baseline and the 12-month follow-up echocardiography. At baseline, patients with postoperatively improved IMR had significantly more viable myocardium and less dyssynchrony between papillary muscles than patients without postoperative IMR improvement ( $P<0.001$ ). All other parameters, including degree of LV remodeling and indexes of mitral valve deformation, were similar in both groups. At the 12-month follow-up, the improvement group showed significant reverse LV remodeling with a concomitant decrease in mitral valve deformation. In contrast, in the failure group, no significant reverse LV remodeling was observed, and mitral valve deformation indexes remained elevated at preoperative levels. At the 12-month follow-up, dyssynchrony between papillary muscles was 3.4 times higher in the failure than in the improvement group.

**Table 1. Preoperative Characteristics in Patients With (Improvement Group) and Without (Failure Group) Improvement in Moderate IMR at the 12-Month Follow-Up**

	Improvement Group (n=57)	Failure Group (n=64)	<i>P</i> , Improvement vs Failure Group
Age, y	64±8	65±6	0.99
Men, n (%)	43 (75)	53 (83)	0.37
NYHA class	2.5±0.9	2.7±1.0	0.52
Angina pectoris, n (%)	46 (81)	52 (81)	1.00
Diabetes mellitus, n (%)	15 (26)	22 (34)	0.33
Prior myocardial infarction, n (%)	45 (79)	50 (78)	1.00
Anterior	19 (33)	20 (31)	0.85
Nonanterior	26 (46)	30 (47)	1.00
QRS duration, ms	107±36	111±30	0.88
Left bundle-branch block, n (%)	12 (21)	17 (27)	0.53
Atrial fibrillation, n (%)	5 (9)	5 (8)	1.00
Grafted vessels, n	3.5±1.4	3.3±1.6	0.69

NYHA indicates New York Heart Association.

#### Predictors of Improvement in IMR

The number of dysfunctional viable segments and the preoperative dyssynchrony between papillary muscles were the most accurate in identifying patients with improved IMR (Figure 2). Preoperative dyssynchrony between papillary muscles  $<60$  ms showed the best ability to identify IMR improvement, with a positive predictive value of 89% and a negative predictive value of 85% (Figures 2 and 3). The number of dysfunctional viable segments with a cutoff value of  $\geq 5$  segments showed a lower accuracy.

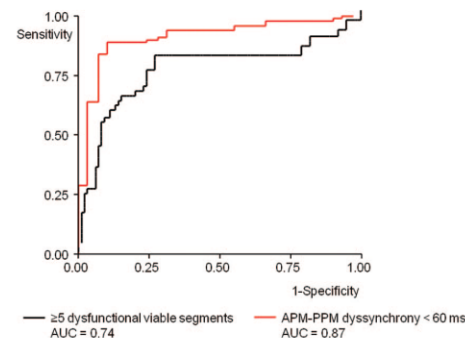
Table 3 shows patients divided into 3 groups according to the presence ( $\geq 5$  segments) or absence ( $<5$  segments) of significant myocardial viability and the presence ( $\geq 60$  ms) or absence ( $<60$  ms) of significant dyssynchrony between papillary muscles before CABG. Table 3 also describes the myocardial viability status in segments adjacent to both

**Table 2. Preoperative and 12-Month Follow-Up SPECT and Echocardiographic Data in the Improvement and Failure Groups**

	Improvement Group (n=57)	Failure Group (n=64)	P, Improvement vs Failure Group
Mean blood pressure, mm Hg			
Before CABG	102	105	0.91
At 12 mo	96	104	0.58
Heart rate, bpm			
Before CABG	81	75	0.73
At 12 mo	76	68	0.67
Dysfunctional viable segments by SPECT, n	6.4±3.3	3.8±3.2	<0.001
LV ejection fraction, %			
Before CABG	35±10	34±10	0.97
At 12 mo	47±9‡	37±15*	<0.001
LV end-diastolic volume, mL			
Before CABG	162±51	171±62	0.64
At 12 mo	138±42†	162±81	<0.05
LV end-systolic volume, mL			
Before CABG	115±48	122±53	0.58
At 12 mo	94±41†	115±68	<0.01
LA area, cm <sup>2</sup>			
Before CABG	25±5	24±6	0.90
At 12 mo	21±7†	25±6	<0.05
APM-PPM dyssynchrony, ms			
Before CABG	44±35	156±89	<0.001
At 12 mo	41±37	115±79‡	<0.001
IMR jet area/LA area, %			
Before CABG	29±8	28±7	0.86
At 12 mo	11±6‡	36±10†	<0.001
Mitral annulus diameter, mm			
Before CABG	38±4	39±5	0.94
At 12 mo	32±5*	38±7	<0.05
Coaptation height, cm			
Before CABG	1.1±0.3	1.0±0.4	0.38
At 12 mo	0.8±0.2†	1.0±0.2	<0.05
Tenting area, cm <sup>2</sup>			
Before CABG	2.5±0.8	2.6±0.9	0.67
At 12 mo	1.7±0.6‡	2.7±1.0	<0.01
Posterior leaflet angle, degrees			
Before CABG	40±6	42±7	0.55
At 12 mo	31±5‡	43±8	<0.01

APM indicates anterior papillary muscle; PPM, posterior papillary muscle.  
\* $P<0.05$ , † $P<0.01$ , ‡ $P<0.001$  before operation versus 12-month follow-up.

papillary muscles. The majority of patients (93%) with viable myocardium and absent dyssynchrony improved to no or mild IMR at the 12-month follow-up, whereas none of these patients showed a deterioration in IMR. In contrast, only 34% of patients with dyssynchrony and 18% of patients with nonviable myocardium showed IMR improvement ( $P<0.001$ ),



**Figure 2.** Receiver-operating characteristic curves to predict IMR improvement at the 12-month follow-up for the number of dysfunctional but viable segments and the dyssynchrony between papillary muscles. APM indicates anterior papillary muscle; PPM, posterior papillary muscle; and AUC, area under the curve.

whereas 32% and 49%, respectively, of these patients showed deterioration to significant IMR at follow-up. In the improvement group, a significantly higher percentage of patients showed myocardial viability in segments adjacent to 1 or both papillary muscles compared with the failure group ( $P<0.001$ ). On multiple logistic regression analysis including preoperative factors, only the presence of significant ( $\geq 5$  segments) myocardial viability (odds ratio, 1.45; 95% confidence interval, 1.22 to 1.89;  $P<0.001$ ) and the absence of significant ( $<60$  ms) papillary muscle dyssynchrony (odds ratio, 1.49; 95% confidence interval, 1.29 to 1.72;  $P<0.001$ ) were independently associated with IMR improvement.

### Clinical Outcome

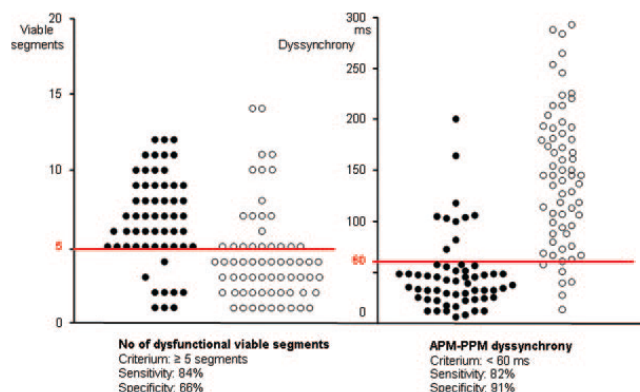
This analysis included 121 patients who survived the first 12 months after CABG and underwent follow-up echocardiography. Patients were followed up for a median of 972 days (interquartile range, 731 to 1023 days). Follow-up survival data were obtained in 100% of patients. Late mortality was 11.6%. An additional 17 patients (14.1%) were hospitalized for worsening heart failure. Table 4 and Figure 4 show the clinical outcomes in both groups. In the IMR improvement group, the majority of patients had an average New York Heart Association class ranking between I and II at follow-up and reported feeling better after CABG. In contrast, in the failure group, New York Heart Association class remained high, and only half of the patients felt improved by CABG (both  $P<0.001$ ). Late all-cause mortality was significantly higher in the failure compared with the improvement group ( $P<0.05$ ). Patients in the failure group had significantly more hospitalizations for worsening heart failure than the improvement group ( $P<0.01$ ). In addition, the combination of late all-cause mortality and heart failure hospitalizations was significantly higher in the failure group compared with the improvement group ( $P<0.001$ ).

### Discussion

In the present study, we sought to investigate preoperative predictors of moderate IMR improvement after isolated



1478 *Circulation* October 13, 2009



**Figure 3.** Individual values of the number of dysfunctional but viable segments and the dyssynchrony between papillary muscles and their performance to differentiate between improvement (●) and failure (○) group. APM indicates anterior papillary muscle; PPM, posterior papillary muscle.

CABG. The major findings can be summarized as follows. First, before CABG, the large amount of viable myocardium and the absence of dyssynchrony between the papillary muscles are main independent predictors of long-term IMR improvement after isolated CABG (reduction in IMR was related to reverse LV remodeling with a concomitant decrease in mitral valve deformation indexes). Second, the behavior of moderate IMR after CABG alone may be accurately predicted from the assessment of myocardial viability and dyssynchrony between papillary muscles before CABG. Third, improvement in IMR was associated with improved long-term prognosis, whereas persistence or deteriorating IMR suggests a poor prognosis. Thus, assessment of myocardial viability and dyssynchrony provides a basis for clinical decision making as to whether mitral valve repair should be performed at the time of surgical revascularization in patients with moderate IMR referred for elective CABG.

**Surgical Management of IMR**

IMR is highly prevalent in patients undergoing CABG, and its presence is associated with worse long-term survival independently of other baseline characteristics and degree of LV dysfunction.<sup>1,5,7,8,16</sup> Because severe IMR is not usually improved by revascularization alone,<sup>17-19</sup> current expert consensus<sup>7,8</sup> recommends concomitant restrictive annuloplasty at the time of CABG. On the other hand, in patients with moderate IMR undergoing CABG, the indication for concomitant mitral valve repair is highly controversial. Patients with unrepaired moderate IMR have greater early and long-term mortality than similar patients without IMR.<sup>20</sup> Likewise, many patients show progression of IMR during follow-up despite revascularization.<sup>20</sup> Our study corroborated these findings; persistent IMR after CABG was associated with poor long-term outcomes, and 28.1% of patients had deterioration of their unrepaired IMR during follow-up. Hence, one

**Table 3. Relationship Between Myocardial Viability, Dyssynchrony Between Papillary Muscles, and Degree of IMR at the 12-Month Follow-Up**

	Improvement Group		Failure Group	
	No or Mild IMR at Follow-Up (n=57), n (%)	Moderate IMR at Follow-Up (n=30), n (%)	Moderate or Greater IMR at Follow-Up (n=34), n (%)	
$\geq 5$ Viable segments and APM-PPM dyssynchrony $< 60$ ms (n=41)	38 (93)	3 (7)	0	
Viability in segments adjacent to papillary muscles				
Both PM/1 PM /0 PM	19 (50)/13 (34)/19 (46)	1 (34)/1 (33)/1 (33)	NA	
$\geq 5$ Viable segments and APM-PPM dyssynchrony $\geq 60$ ms (n=29)	10 (34)	10 (34)	9 (32)	
Viability in segment adjacent to papillary muscles				
Both PM/1 PM/0 PM	6 (60)/2 (20)/2 (20)	2 (20)/4 (40)/4 (40)	1 (11)/2 (22)/6 (67)	
$< 5$ Viable segments (n=51)	9 (18)	17 (33)	25 (49)	
Viability in segment adjacent to papillary muscles				
Both PM/1 PM/0 PM	6 (67)/2 (22)/1 (11)*	2 (12)/2 (12)/13 (76)	0/6 (24)/19 (76)	

PM indicates papillary muscle.  
 \* $P < 0.001$  improvement vs failure group ( $\chi^2$  test).

**Table 4. Clinical Outcome in Patients Who Survived the First 12 Months After CABG and Underwent Follow-Up Echocardiography**

	Improvement Group (n=57)	Failure Group (n=64)
NYHA class	1.3±1.1	2.4±1.0‡
Improved by CABG, n (%)	55 (96)†	35 (55)‡
Late all-cause mortality, n (%)	2 (3.5)	12 (18.8)*
Heart failure hospitalization, n (%)	3 (5.3)	14 (21.9)†
Composite of all-cause mortality and heart failure hospitalization, n (%)	5 (8.8)	26 (40.6)‡

NYHA indicates New York Heart Association.

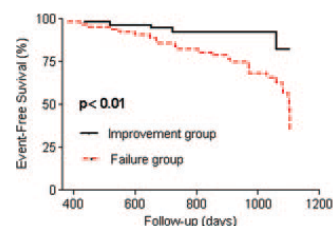
\* $P < 0.05$ , † $P < 0.01$ , ‡ $P < 0.001$  versus improvement group.

might presume that, in patients with moderate IMR, mitral valve repair combined with CABG will improve the patient's prognosis. However, in these patients, several recent studies have failed to demonstrate a long-term survival benefit of the combined procedure compared with CABG alone.<sup>3-5,17,21</sup> These surprising findings may be attributed partly to the high recurrence rate of IMR despite initially successful repair and higher perioperative mortality of the combined procedures compared with CABG alone.<sup>2,13,17,19,22-24</sup> Furthermore, some studies have shown significant improvement in moderate IMR with CABG alone.<sup>2,9</sup> This suggests that, in selected patients with moderate IMR, CABG alone may be sufficient to improve IMR and patient outcomes without adding significant perioperative risk associated with concomitant mitral valve repair.

#### Myocardial Viability and Dyssynchrony in Patients Undergoing CABG

Several studies have demonstrated that the presence of significant myocardial viability is closely related to the recovery of LV contractile function and favorable long-term outcomes after CABG.<sup>25,26</sup> Campwala et al<sup>27</sup> observed a close association between regression of IMR after CABG and reverse LV remodeling, suggesting an essential role of myocardial viability. In the present study, reduced IMR was paralleled by reverse LV remodeling with associated improvement in mitral valve geometry. This suggests that LV functional recovery of viable myocardium is necessary to restore mitral valve function. Previous articles<sup>28-32</sup> demonstrated that local LV remodeling with apical and posterior displacement of papillary muscles is one of the major determinants of the degree of IMR independently of global LV remodeling. Corroborating these findings, this study showed that the presence of viability in the segments adjacent to papillary muscles is very important for reducing IMR. The likely explanation is local reverse LV remodeling with amelioration of the displacement of papillary muscles and reduction in mitral valve tenting area.

Onset of LV dyssynchrony is a marker of advanced cardiac dysfunction and carries an unfavorable prognosis for patients with heart failure.<sup>33</sup> Resynchronization of LV contractions by revascularization or by biventricular pacing is associated with improved survival paralleled by reverse LV remodeling and a reduction in mitral regurgitation.<sup>11,14,34-36</sup> Several studies demonstrated that reverse LV remodeling and resynchroniza-



**Figure 4.** Kaplan-Meier estimates of the time to death resulting from any cause or hospitalization for worsening heart failure in patients with the 12-month follow-up echocardiography. Patients are divided into 2 groups according to the change in IMR between the pre-CABG and 12-month follow-up echocardiographies.

tion of papillary muscles contractions are the main mechanisms underlying the improvement in mitral regurgitation through biventricular pacing.<sup>14,15,35-37</sup> In the present study, the absence of pre-CABG dyssynchrony between papillary muscles predicted IMR improvement through isolated CABG. In contrast, in patients with significant pre-CABG dyssynchrony, IMR often persisted or even worsened after CABG. Of note, despite some reduction, the majority of patients with persistent IMR also showed significant post-CABG dyssynchrony. In other words, revascularization alone failed to resynchronize papillary muscles in the majority of patients, suggesting that additional intervention such as cardiac resynchronization therapy may have a role in the management of patients with IMR and severe baseline dyssynchrony undergoing CABG.<sup>11</sup>

On the basis of the findings of the present study, a practical approach to manage patients with moderate IMR undergoing CABG may be proposed. In patients with significant myocardial viability and the absence of dyssynchrony between papillary muscles, favorable changes in IMR after isolated CABG appear to be fairly predictable, with a majority of individuals showing IMR improvement after revascularization alone. The reduction in IMR is also accompanied by alleviation of symptoms, reverse LV remodeling, and improved long-term outcomes. In all other combinations (ie, absence of viable myocardium or presence of dyssynchrony), the behavior of IMR after isolated CABG is unpredictable, suggesting that concomitant mitral valve repair may be necessary.

#### Limitations

The accuracy of IMR assessment could be increased by assessment of the effective regurgitant orifice area with the proximal isovelocity surface area method. However, in the present study, IMR was assessed by an experienced echocardiographer using 2 alternative methods. Blood pressure and heart rate during both the pre-CABG and 12-month follow-up examinations were similar. The variability of measurement of applied indexes was low. Moreover, the change in degree of IMR rather than absolute value of regurgitant volume was not evaluated. Hence, the methodology used to assess IMR is not likely to hamper the interpretation of results significantly.

The mild IMR at the 12-month follow-up was considered the optimal result. A recent study by Lancellotti et al<sup>38</sup>

1480 *Circulation* October 13, 2009

demonstrated that a significant exercise-induced increase in IMR is associated with poor outcome. One may assume that, in patients with moderate IMR, performing an exercise test may help determine the optimal therapeutic strategy.

Magne et al<sup>13</sup> demonstrated that severe restriction of posterior leaflet (posterior leaflet angle  $\geq 45^\circ$ ) was associated with persistent IMR after repair. In the present study, this parameter failed to predict IMR behavior after isolated CABG. Of note, our patients showed a smaller average value of the posterior leaflet angle than patients with persistent IMR in the study of Magne et al<sup>13</sup> ( $41^\circ$  versus  $52^\circ$ ). This finding suggests that patients with the most distorted mitral valve configuration were not included in the present study. Hence, patients with severe restriction of the posterior leaflet may be considered candidates for concomitant mitral valve repair regardless of their viability and dyssynchrony status.

### Conclusions

IMR is caused by disease of the left ventricle with secondary distortion of mitral valve geometry. Hence, causal therapy to manage IMR should primarily address the underlying mechanism leading to the disease of the left ventricle as opposed to systemic placement of a mitral annular ring in the dilated left ventricle. In the present study, reliable improvement in moderate IMR by CABG alone was observed only in patients with concomitant presence of viable myocardium and absence of dyssynchrony between papillary muscles. This finding suggests that recovery of LV function by revascularization of viable myocardium or resynchronization of contractions between the papillary muscles through biventricular pacing may be the optimal therapy for addressing the mechanism underlying IMR (ie, disease of the left ventricle). Thus, pre-CABG assessment of myocardial viability and dyssynchrony may be useful in identifying patients who stand to benefit from isolated CABG in terms of both improved IMR and long-term outcome.

### Source of Funding

Dr Penicka was supported by grant IGA NR:8524–5 awarded by the Czech Ministry of Health.

### Disclosures

None.

### References

- Schroder JN, Williams ML, Hata JA, Muhlbaier LH, Swaminathan M, Mathew JP, Glower DD, O'Connor CM, Smith PK, Milano CA. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112(suppl):I-293–I-298.
- Kang DH, Kim MJ, Kang SJ, Song JM, Song H, Hong MK, Choi KJ, Song JK, Lee JW. Mitral valve repair versus revascularization alone in the treatment of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;114(suppl):I-499–I-503.
- Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2191–2201.
- Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:381–387.
- Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, Cabell CH, Anstrom KJ, Felker GM, O'Connor CM. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003;108(suppl):II-103–II-110.
- Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, Vlahakes GJ, Akins CW, Hilgenberg AD, Madsen JC, MacGillivray TE, Picard MH, Torchiana DF. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:570–577.
- ESC guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230–268.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, for the 2006 Writing Committee Members, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118:e523–e661.
- Fukui T, Takanashi S, Tabata M, Hosoda Y. Mild or moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2007;22:480–485.
- Godley RW, Wann LS, Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation*. 1981;63:565–571.
- Penicka M, Bartunek J, Lang O, Medilek K, Tousek P, Vanderheyden M, De Bruyne B, Maruskova M, Widimsky P. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1315–1323.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
- Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115:782–791.
- Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Bleeker GB, Holman ER, Pierard LA, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2071–2077.
- Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J III. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1619–1625.
- Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:426–430.
- Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, Lytle BW, McCarthy PM. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:1125–1141.
- Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, Byrne JG, Adams DH. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation*. 2001;104(suppl 1):I-68–II-75.
- Kim YH, Czer LS, Soukiasian HJ, De Robertis M, Magliato KE, Blanche C, Raissi SS, Mirocha J, Siegel RJ, Kass RM, Trento A. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1895–1901.
- Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Yuh B, Bhudia SK, McCarthy PM, Cosgrove DM. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:462–470.
- Ryden T, Bech-Hanssen O, Brandrup-Wogensen G, Nilsson F, Svensson S, Jeppsson A. The importance of grade 2 ischemic mitral regurgitation in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:276–281.
- Kuwahara E, Otsuji Y, Iguro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N, Kubota K, Nakashiki K, Yuasa T, Yu B, Uemura T, Takasaki K, Miyata M, Hamasaki S, Kisanuki A, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of

- recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation*. 2006;114(suppl):I-529–II-534.
23. Zhu F, Otsuji Y, Yotsumoto G, Yuasa T, Ueno T, Yu B, Koriyama C, Hamasaki S, Biro S, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Sakata R, Tei C. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. *Circulation*. 2005;112(suppl):I-396–I-401.
  24. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:916–924.
  25. Penicka M, Tousek P, De Bruyne B, Wijns W, Lang O, Madaric J, Vanderheyden M, Tintera J, Maly M, Widimsky P, Bartunek J. Myocardial positive pre-ejection velocity accurately detects presence of viable myocardium, predicts recovery of left ventricular function and bears a prognostic value after surgical revascularization. *Eur Heart J*. 2007;28:1366–1373.
  26. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151–1158.
  27. Campwala SZ, Bansal RC, Wang N, Razzouk A, Pai RG. Factors affecting regression of mitral regurgitation following isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:104–108.
  28. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1651–1656.
  29. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. 1997;96:1826–1834.
  30. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1594–1598.
  31. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102:1400–1406.
  32. Komeda M, Glasson JR, Bolger AF, Daughters GT II, MacIsaac A, Oesterle SN, Ingels NB Jr, Miller DC. Geometric determinants of ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 1997;96(suppl):II-128–II-133.
  33. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:248–256.
  34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
  35. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, Verstreken S, Geelen P, Penicka M, De Bruyne B, Bartunek J. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J*. 2007;28:2134–2141.
  36. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, Thomas JD, Schaliq MJ, Pierard LA, Bax JJ. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008;29:757–765.
  37. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:765–770.
  38. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108:1713–1717.

#### CLINICAL PERSPECTIVE

In this study, we sought to investigate preoperative predictors of moderate ischemic mitral regurgitation (IMR) improvement after elective isolated coronary artery bypass graft (CABG) surgery. The persistence of moderate IMR after isolated CABG surgery is an important independent predictor of long-term mortality. However, mitral valve repair at the time of CABG surgery does not appear to improve survival. In contrast, concomitant mitral valve repair is associated with increased perioperative risks compared with CABG alone. Hence, the optimal surgical management of patients with moderate IMR undergoing CABG surgery is unclear. In the present study, the presence of significant myocardial viability and the absence of dyssynchrony between papillary muscles were major independent predictors of long-term IMR improvement after isolated CABG surgery. Moreover, patients with IMR improvement also showed improved survival compared with patients who failed to improve. IMR is caused by disease of the left ventricle with a secondary distortion of mitral valve geometry. This suggests that recovery of left ventricular function by revascularization of viable myocardium or resynchronization of contractions between the papillary muscles through biventricular pacing may be the optimal therapy addressing the underlying IMR mechanism, ie, disease of the left ventricle. Thus, assessment of myocardial viability and dyssynchrony may provide a basis for clinical decision making as to whether to perform mitral valve repair at the time of surgical revascularization in patients with moderate IMR referred for elective CABG surgery.

Go to <http://cme.ahajournals.org> to take the CME quiz for this article.



**Novel Nanocrystalline Diamond Coating of Coronary Stents Reduces Neointimal Hyperplasia in Pig Model**

Viktor Kočka, <sup>1</sup> MD, Tomáš Jirásek, <sup>1</sup> MD, PhD, Andy Taylor, <sup>2</sup> František Fendrych, <sup>2</sup> PhD, Bohuslav Rezek, <sup>2</sup> PhD, Zuzana Šimůnková, <sup>3</sup> Iveta Mrázková, <sup>3</sup> Petr Toušek, <sup>1</sup> MD, PhD, Jan Mistrík, <sup>4</sup> PhD, Václav Mandys, <sup>1</sup> MD, PhD, Miloš Nesládek, <sup>5</sup> PhD

<sup>1</sup>... Third Faculty of Medicine, Charles University Prague

<sup>2</sup>... Institute of Physics, Academy of Sciences of the Czech Republic

<sup>3</sup> ...Institute of Clinical and Experimental Medicine, Prague

<sup>4</sup> ....Department of Physics, University of Pardubice

<sup>5</sup>...University of Hasselt

This work was supported by the project KAN200100801 (BIOKOM) under the program "Nanotechnology for Society" of Czech Academy of Sciences, research project no. PRVOUK P35 from Charles University in Prague and project COST LD11076 from Czech Ministry of Education, Youth and Sports.

Author Disclosures: **V. Kočka:** Research Grant; Modest; Medtronic. Research Grant; Significant; Zentiva. Consultant/Advisory Board; Significant; Medtronic. **T. Jirásek:** None. **A. Taylor:** None. **F. Fendrych:** None. **B. Rezek:** None. **Z. Šimůnková:** None. **I. Mrázková:** None. **P. Toušek:** Research Grant; Modest; Medtronic. **J. Mistrík:** Ownership Interest; Significant; Ella-CS. **V. Mandys:** None. **M. Nesládek:** None.

**Brief title: Diamond Coating of Coronary Stents in Pig Model**

**Corresponding author is:**

Viktor Kočka, MD, FESC

Cardiocentre, Third Faculty of Medicine, Charles University Prague

Ruská 87, Prague 10, 100 00, Czech Republic

Phone: 00420267162701

Fax: 00420267163388

Email: [viktor.kocka@fnkv.cz](mailto:viktor.kocka@fnkv.cz)

Word count: 3277

**ABSTRACT**

**Objectives:** This study sought to study the performance of nanocrystalline diamond (NCD) coated stainless steel (SS) coronary stent in a pig coronary artery model.

**Background:** Diamond is hard, biocompatible material which offers the possibility of functionalization by covalent carbon chemistry.

**Methods:** Unique microwave plasma enhanced chemical vapour deposition system enabled NCD coating of SS coronary stents. 26 coronary stents (13 NCD coated and 13 SS) were implanted in a randomized fashion into pig coronary arteries with balloon/artery ratio equal to 1.2. The area of neointimal hyperplasia, late loss and stent strut apposition was evaluated by optical coherence tomography at 6 weeks.

**Results:** All animals survived and all stents were patent at 6 weeks. There was a significantly larger lumen area in the NCD group ( $4.8 \pm 0.97$  versus  $3.85 \pm 0.87$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). The neointimal hyperplasia area was smaller in the NCD group by 37% ( $1.57 \pm 0.63$  mm<sup>2</sup> in NCD group versus  $2.39 \pm 0.87$  mm<sup>2</sup> in SS group,  $p=0.02$ ). There was no difference in stent strut apposition and coverage between NCD and SS group.

**Conclusion:** Implantation of nanocrystalline diamond coated coronary stent significantly reduces neointimal hyperplasia by 37% in comparison to identical stainless steel stent and appears to be safe with very low incidence of non-apposed or uncovered struts.

**Key Words:** Stents; Nanotechnology; Restenosis; Optical coherence tomography; Diamond

**MANUSCRIPT****Introduction**

Coronary artery stents have revolutionized the field of interventional cardiology and many millions have been implanted since 1986 worldwide. Stents have improved safety and predictability of percutaneous coronary intervention (PCI) mostly due to successful treatment of abrupt vessel closure [1]. In many centers stents are used in over 90% of PCI. Stent implantation minimizes acute and late elastic recoil and clinically leads to improved

long term outcome of PCI by reducing the incidence of restenosis [2]. However both animal and human data demonstrate that degree of the neointimal hyperplasia is more pronounced after stent implantation [3]. Denudation of endothelium, local thrombus formation, migration and proliferation of smooth muscle cells and local inflammation are described as causative factors [4]. Drug eluting stents (DES) with local cytostatic drug delivery have dramatically reduced the degree of neointimal hyperplasia but introduced the risk of late stent thrombosis; this requires prolonged dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation [5]. Prolonged dual antiplatelet therapy increases risk of bleeding, especially in a growing elderly population [6].

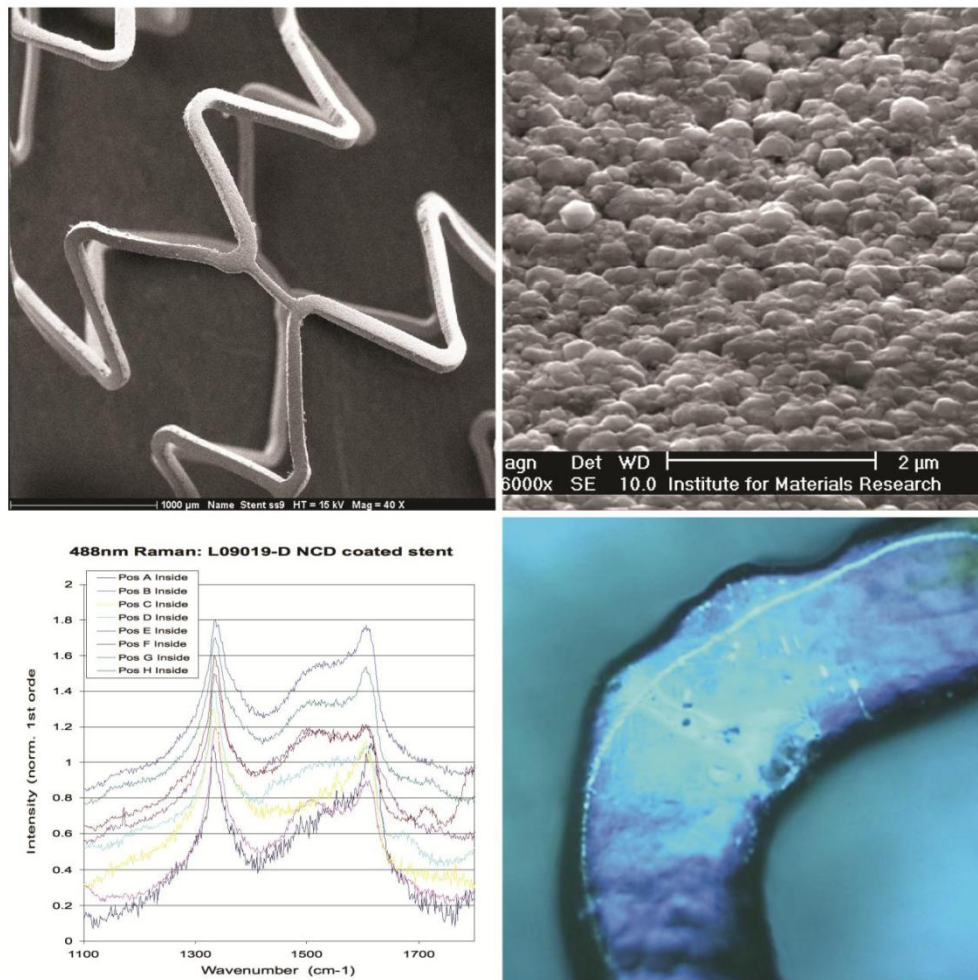
Stents are manufactured from stainless steel or various other metals and can interact with the surrounding biological tissue due to simple corrosion, exchange of electrons or protons and allergic reactions. Cobalt and chromium ions are considered toxic and promote inflammation. Titanium-nitride-oxide as a biologically inert coating of coronary stents has been demonstrated to reduce neointimal hyperplasia [7]. Diamond-like coatings have interesting properties including hardness, corrosion resistance, low platelet aggregation and better endothelial cells adhesion [8]. However, in our work we have concentrated on using new material – nanocrystalline diamond (NCD) thin films as a coronary stent coating. NCD films in contrary to diamond-like coating is a cohesive coating, containing diamond nano crystals in sp<sup>3</sup> bonded form, with a percentage of sp<sup>3</sup> bonded carbon of 95% or higher. This is very different to diamond-like coating that is amorphous of glassy type and has lower hardness and contains much higher proportion of sp<sup>2</sup> bonded carbon (typically  $\geq 30\%$ ). NCD films can be prepared by plasma enhanced chemical vapour deposition technique. However, this conventional deposition technique requires high growth temperature (over 700 °C) that is not compatible with ferric materials as they act as a catalyst and prevent the growth of diamond, leading to formation of soot with a bad adhesion to the SS surface. However, using a liner antenna microwave plasma system, the growth temperature was substantially decreased by reducing the chemical interactions with ferric- based substrate. This allowed us to apply this novel material for the first time to coating of stainless steel stents.

## **Methods**

### **Stent preparation**

Stainless steel, slotted-tube coronary stent (Minvasive, Hungary, CE approved) has strut thickness of 110  $\mu\text{m}$ , an open cell design and a metal to artery ratio of 11%. 26 such stents with 3.0 mm diameter and 15 mm length were used, half coated and half bare. Nanocrystalline diamond (NCD) coating of the stents was performed by the use

of a microwave plasma enhanced chemical vapour deposition system with a linear antenna pulsed microwave delivery system [9,10]. Prior to growth stents were seeded with a nanodiamond dispersion (NanoAmando®B, NanoCarbonResearch Institute Ltd). Prior to seeding this dispersion was sonicated to break up any large clusters. Dynamic light scattering showed that after sonication the average mean size of the dispersion was 4–6 nm. Following sonication clean stents were dipped into the dispersion and then washed with water and then dried to produce a consistent layer of seeds and also to further remove unwanted large particles. The thickness of the NCD coating (as measured by scanning electron microscopy) was approximately 120 nm. Previously extensive testing with scanning electron microscopy and Raman spectrometry after coating and also after crimping and stent deployment in-vitro conditions confirmed good mechanical properties of coating with minimal cracking and over 90% remaining stent covering (Figure 1).



**Figure 1.** NCD coated stent imaging by scanning electron microscopy: magnified 40x (**upper left**), magnified 16000x (**upper right**). Stent bend (**bottom right**) is the most mechanically stressed part of stent structure, eight spots were selected and presence of diamond layer with typical  $sp^3$  peak at  $1332\text{ cm}^{-1}$  was confirmed by 488 nm Raman spectrometry (**bottom left**)

#### **Animal preparation and anesthesia**

The animal study was approved by Institute of Clinical and Experimental Medicine local committee and by Czech Ministry of Health (No. 49/2008). It conforms to the "Position of the American Heart Association on Research Animal Use" as published in *Circ Res.* 1985;57:330-331. Animal experiment was carried out from January until March 2012. Domestic pigs of either sex (mean weight  $47\pm 3\text{kg}$ ) were preanesthetized with azaperon 4 mg/kg IM, ketamine hydrochloride 10 mg/kg IM and atropine 0.5 mg IM. Anesthesia was induced with propofol 2 mg/kg IV bolus and maintained with isoflurane 1.5% inhalation anesthesia in combination with fentanyl analgesia at dose 2  $\mu\text{g/kg/min}$ . All animals were endotracheally intubated and ventilated. Invasive blood pressure, surface ECG and oxygen saturation were continually monitored. Heparin sodium 5000 IU IV was administered. All animals were pretreated with amiodarone 200mg daily for one week and acetylosalicylic acid 100mg daily for 3 days and clopidogrel 300mg single dose 1 day prior to stent implantation. In the postoperative period butorphanol was administered for analgesia. Acetylosalicylic acid 100mg and clopidogrel 75mg daily were administered for the duration of study.

#### **Coronary intervention with stent implantation**

A 6F arterial sheath was introduced into the right femoral artery by the cut down technique under sterile conditions. Heparin sodium 5000 IU was administered IV. The left coronary artery was engaged with a Judkins Left 3.0 guiding catheter, intracoronary nitroglycerin was administered and diagnostic coronary angiography was performed with a nonionic, low osmolar contrast agent (Omnipaque 350, GE Healthcare). A segment of 2.5mm caliber was identified by quantitative coronary angiography in the left anterior descending artery and left circumflex artery. Stents were manually crimped onto a 3.0 mm balloon. The stent distribution in every pig was decided in a random fashion by the envelope method; every animal received both types of stent and therefore served as its own control. The standard PCI technique was used to deliver stents over a 0.014 inch guidewire to selected segments under fluoroscopic control. A nominal pressure of 10 Atm was used for deployment which

results in a significant overstretch induced injury with a stent-to-artery ratio 1.2. Optimal result of stenting and the absence of complications, like thrombosis or edge dissection, was confirmed by repeat coronary angiography. Then, the right coronary artery was engaged with a Judkins Right 3.5 guiding catheter and the identical procedure was followed with another stent implanted (either SS or NCD type based again on randomization). A total of 9 pigs were instrumented without complication. One animal had only two stents implanted due to difficulties with engagement of the right coronary artery. Therefore 2 groups (SS and NCD) each with 13 stents were available.

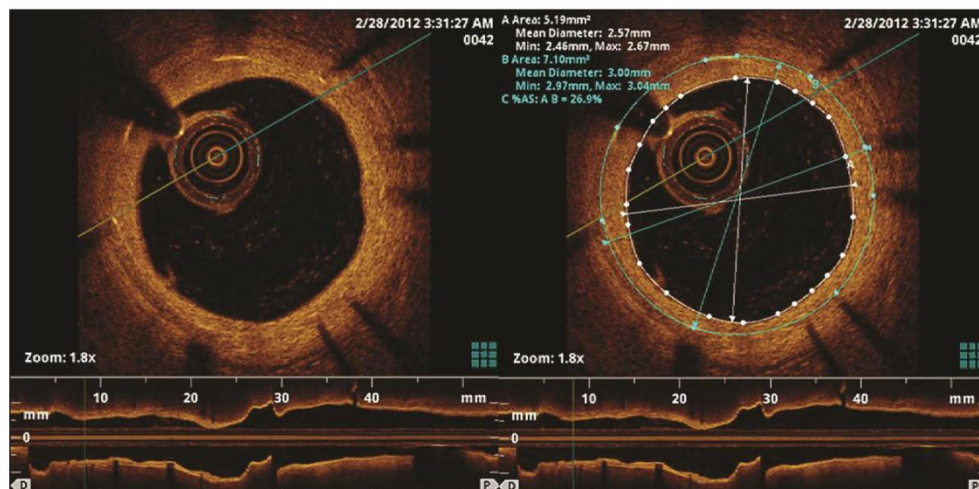
#### **OCT study after 6 weeks and OCT analysis**

A repeat coronary angiography was performed by the same technique as described above. Optical coherence tomography (OCT) was performed with a Fourier-domain, non occlusive catheter (C7 Dragonfly, St.Jude Medical, USA) introduced over a 0.014 inch guidewire. After intracoronary nitroglycerin administration, OCT imaging with 100 frames/second rotations and a speed of motorized pullback 20mm/second was performed with manual contrast injection (Omnipaque 350, GE Healthcare).

OCT pullbacks were analyzed offline by one investigator (VK), who was unaware of the stent type, using proprietary software (St. Jude Medical, USA). Every stent was analysed by 25 cross-sections at 1mm intervals starting 5mm proximal from the stent and ending 5mm distal from the stent. All cross-sections were initially evaluated for image quality, and if the image quality was insufficient to allow reliable measurements, a subsequent (or preceding) cross-section with adequate quality was evaluated.

As far as efficacy analysis is concerned, the lumen area was calculated at each cut, stent area was measured at each cut through stent; the stent strut is represented by a bright signal structure with a dorsal shadow (Figure 2). The neointimal hyperplasia (NIH) area was calculated as the stent area minus the lumen area. Late loss was calculated as the stent mean diameter minus the lumen mean diameter. Cross-sections were averaged for every stent and further analysis is based on these "per stent" averages.

Regarding the safety analysis, the apposition status (apposed, malapposed, protruding and overlying side-branch struts) and percentage of uncovered stent struts were evaluated by OCT as described previously [11-13]. This analysis is reported on "per strut" basis.



**Figure 2.** Evaluation of neointimal hyperplasia in vivo by OCT; image as acquired (**left**), image with lumen (A) and stent (B) measurements (**right**). Stent strut is represented by bright signal with dorsal shadow. Area of neointimal hyperplasia is calculated as stent area (B) minus lumen area (A). All struts are apposed and covered by tissue.

### Statistical Analysis

Data are expressed as mean values  $\pm$  standard deviation. Continuous variables were compared by unpaired 2-sided t-test and 1-way ANOVA test. Due to the small number of observations in “per stent” analysis and theoretically possible non-normal distribution, non-parametric Mann-Whitney test has been used to confirm t-test statistics. Statistical significance was assumed at a value of  $p < 0.05$ .

### Results

All animals survived 6 weeks. All coronary arteries were patent with normal flow, i.e. there was no stent occlusion. Stent distribution in coronary arteries was proportionate as seen in Table 1. OCT was performed in all arteries without complication. Analysis of proximal and distal reference segments confirmed that there is no difference between SS and NCD groups. We have also analyzed stent size and again there was no difference, these results are summarized in Table 2. These findings confirm that the overstretch injury was equal in both groups.

**Table 1. Stent distribution in coronary arteries**

	SS (n=13)	NCD (n=13)
LAD (n)	4	5
LCx (n)	5	4
RCA (n)	4	4

LAD, left anterior descending; LCx, left circumflex; RCA, right coronary artery.

**Table 2. OCT analysis of reference segments and stent size in NCD and SS group**

	NCD (n=13)	SS (n=13)	P value
Proximal Reference Diameter (mm)	2.94±0.22	2.84±0.21	0.27
Proximal Reference Area (mm <sup>2</sup> )	6.83±1.02	6.39±0.96	0.29
Distal Reference Diameter (mm)	2.58±0.22	2.46±0.21	0.18
Distal Reference Area (mm <sup>2</sup> )	5.3±0.89	4.83±0.79	0.18
Stent Diameter (mm)	2.84±0.13	2.81±0.11	0.58
Stent Area (mm <sup>2</sup> )	6.36±0.59	6.23±0.49	0.57

Efficacy analysis of stented segments demonstrated a reduction of neointimal hyperplasia in the NCD group, results are presented in Table 3. Lumen area was significantly larger in the NCD group (4.8±0.97 mm<sup>2</sup>) than in the SS group (3.85±0.87 mm<sup>2</sup>). The area of neointimal hyperplasia was significantly reduced in the NCD group versus the SS group (1.57±0.63 versus 2.39±0.87 mm<sup>2</sup>). Area stenosis was also reduced from 38% to 25%. Lumen loss was reduced by 0.21 mm in the NCD group, this represents a 37% reduction in comparison to the SS group.



**Table 3. OCT analysis of lumen size and neointimal hyperplasia in NCD and SS group**

	NCD (n=13)	SS (n=13)	P value
Lumen Diameter (mm)	2.45±0.25	2.19±0.26	0.02
Lumen Area (mm <sup>2</sup> )	4.80±0.97	3.85±0.87	0.02
NIH Area (mm <sup>2</sup> )	1.57±0.63	2.39±0.87	0.02
Area Stenosis (%)	25±11	38±13	0.01
Late Lumen Loss (mm)	0.39±0.17	0.62±0.25	0.02

There was overall very low incidence of non-apposed or uncovered stent struts with no difference between NCD and SS groups, results of this safety analysis are presented in Table 4.

**Table 4. OCT "per strut" analysis of strut apposition and tissue coverage**

	NCD (193 cuts)	SS (194 cuts)	p value
Struts total - n (%)	1321 (100)	1391 (100)	
Apposed struts - n (%)	1305 (98.79)	1374 (98.78)	0.76
Struts over branch - n (%)	12 (0.91)	9 (0.65)	0.53
Malapposed struts - n (%)	1 (0.08)	6 (0.43)	0.23
Protruding struts - n (%)	3 (0.23)	2 (0.14)	0.51
Malapposed or protruding struts - n (%)	4 (0.30)	8 (0.58)	0.42
Uncovered struts - n (%)	18 (1.36)	20 (1.43)	0.58

### Discussion

#### **Clinical relevance.**

Neointimal hyperplasia as a histological basis of in-stent restenosis translates into the clinical need of repeat coronary intervention in 10-20% of patients after bare metal stent implantation. How do our results with NCD

coated coronary stents compare to others? Titanium-nitric-oxide coated stents have shown very similar animal results, with 34% reduction of NIH area in the TiNOX 2 group compared to uncoated controls.[7] These animal results have been confirmed in humans and titanium-nitric-oxide coated stents are now in clinical use. A recently published FIM study of diamond-like carbon coated stents showed favourable results with a NIH area of  $1.38 \pm 0.79 \text{ mm}^2$  - very similar to our results. However, there was no control group and the animal data with this coating are not published yet [14]. A different form of stent carbon coating (turbostratic carbon) was compared to stainless steel stent implantation in randomized fashion and did not lead to an improvement in angiographic results, late lumen loss was 1.0 mm [15]. Results with drug eluting stents are excellent. Dramatic reduction of late loss (0.10 mm versus 0.87 mm) was observed in the Spirit first trial comparing everolimus eluting stents with identical bare metal stents, with 74% reduction of in-stent neointimal hyperplasia volume [16]. Similar results were achieved with zotarolimus-eluting stent in non-randomized RESOLUTE trial – late lumen loss was 0.22 mm after 9 months [17]. In summary, the reduction of late lumen loss by 37% in the NCD group could translate into clinically relevant benefit but this result appears to be inferior to latest generation of drug eluting stents. The very low incidence of non-apposed or uncovered stent struts is certainly encouraging but has to be interpreted and compared to other studies with caution – stents were implanted into normal, non-diseased coronary arteries in our study.

#### **What are the potential perspectives?**

There are many fascinating properties of diamond that require further investigation. Nanocrystalline diamond films are considered promising coatings in biotechnology and medicine due to unique diamond features for tailoring biological interfaces. NCD surfaces can be terminated by hydrogen or oxygen with a resulting change in hydrophilic/hydrophobic properties. Photochemical grafting (simple covalent carbon chemistry) can provide an extremely robust way to link functional organic molecules to carbon structures [18]. This could enable functionalization of NCD coated stents with, for example, cytostatic agents. Due to the reduction of neointimal hyperplasia provided just by NCD coating this NCD functionalization could in theory be less aggressive or shorter in time in comparison with current drug eluting stents, possibly resulting in further shortening of the need of dual antiplatelet therapy. There is also no theoretical obstacle to NCD coating of bioresorbable magnesium alloys. The thickness of NCD coating could also be further reduced, with possible fragmentation of

NCD remnants after resorption of magnesium based scaffolds. A word of caution is also required – use of nanotechnology in cardiology is promising but so far unknown risks cannot be excluded.

#### Limitations

There are several limitations of our study:

- 1) The animal experiment had been carried on normal pig coronary arteries. This is a well described and recognized animal model used in coronary stent testing; however the results might not be transferrable to diseased human coronary arteries. We have used less well known coronary stent due to financial considerations (many stents were needed in NCD deposition development phase) but as our results in SS group are similar or better to other published data [7, 19, 20], this is not likely a significant factor.
- 2) We have opted to evaluate the extent of neointimal hyperplasia by OCT rather than by histology. We believe that OCT provides high quality data with two major advantages: in vivo character and detailed assessment of stent morphology in 1mm cuts.

#### Acknowledgements

This work was supported by the project KAN200100801 (BIOKOM) under the program “Nanotechnology for Society” of Czech Academy of Sciences, research project no. PRVOUK P35 from Charles University in Prague and project COST LD11076 from Czech Ministry of Education, Youth and Sports. We would like to thank RNDr. Jiří Klaschka, PhD for statistical analysis.

#### References

1. Roubin, G.S., et al., *Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *Circulation*, 1992. **85**(3): p. 916-27.
2. Fischman, D.L., et al., *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(8): p. 496-501.
3. Karas, S.P., et al., *Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(2): p. 467-74.
4. Komatsu, R., et al., *Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses*. *Circulation*, 1998. **98**(3): p. 224-33.
5. Stettler, C., et al., *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis*. *Lancet*, 2007. **370**(9591): p. 937-48.

6. Berger, P.B., et al., *Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial*. *Circulation*, 2011. **121**(23): p. 2575-83.
7. Windecker, S., et al., *Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia*. *Circulation*, 2001. **104**(8): p. 928-33.
8. Hauert R. *A review of modified DLC coatings for biological applications*. *Diamond and Related Materials* **12** (2003) 583-589
9. Fendrych F, et al., *Growth and characterization of nanodiamond layers prepared using the plasma-enhanced linear antennas microwave CVD system*. *Journal of Physics D: Applied Physics* 2010;**43**:374018
10. Taylor A, et al., *Novel high frequency pulsed MW-linear antenna plasma-chemistry: Routes towards large area, low pressure nanodiamond growth*. *Diamond and Related Materials* **20** (2011) 613-615
11. Radu, M., et al., *Strut apposition after coronary stent implantation visualised with optical coherence tomography*. *EuroIntervention*, 2010. **6**(1): p. 86-93.
12. Radu, M., et al., *Optical coherence tomography at follow-up after percutaneous coronary intervention: relationship between procedural dissections, stent strut malapposition and stent healing*. *EuroIntervention*, 2011. **7**(3): p. 353-61.
13. Tearney, G.J., et al., *Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(12): p. 1058-72.
14. Kesavan, S., et al., *First-in-man evaluation of the MOMO cobalt-chromium carbon-coated stent*. *EuroIntervention*, 2013. **8**(9): p. 1012-8.
15. Sick, P.B., et al., *Comparison of early and late results of a Carbofilm-coated stent versus a pure high-grade stainless steel stent (the Carbostent-Trial)*. *Am J Cardiol*, 2004. **93**(11): p. 1351-6, A5.
16. Serruys, P.W., et al., *A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial*. *EuroIntervention*, 2005. **1**(1): p. 58-65.
17. Meredith, I.T., et al., *Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. **2**(10): p. 977-85.
18. Stavis, C., et al., *Surface functionalization of thin-film diamond for highly stable and selective biological interfaces*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(3): p. 983-8.
19. Speck, U., et al., *Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries*. *Radiology*, 2006. **240**(2): p. 411-8.
20. Cremers, B., et al., *Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping*. *Thromb Haemost*, 2009. **101**(1): p. 201-6.

European Heart Journal Advance Access published January 12, 2014



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehs545

**FASTTRACK REVIEW**  
Interventional cardiology

## Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'

Viktor Kočka<sup>1</sup>, Martin Malý<sup>2</sup>, Petr Toušek<sup>1</sup>, Tomas Buděšínský<sup>1</sup>, Libor Lisa<sup>1</sup>, Petko Prodanov<sup>1</sup>, Jiri Jarkovský<sup>3</sup>, and Petr Widimský<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Cardiocenter, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, University Hospital Kralovské Vinohrady, Srobarova 60, 100 34 Prague 10, Czech Republic; <sup>2</sup>Cardiovascular Center, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Central Military Hospital Prague, Prague, Czech Republic; and <sup>3</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Received 23 July 2013; revised 21 October 2013; accepted 26 November 2013

### Aims

Bioresorbable vascular scaffolds (BVSs) have been studied in chronic coronary artery disease, but not in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). This prospective multicentre study analysed the feasibility and safety of BVS implantation during primary percutaneous coronary intervention (p-PCI) in STEMI.

### Methods and results

Bioresorbable vascular scaffold implantation became the default strategy for all consecutive STEMI patients between 15 December 2012 and 30 August 2013. A total of 142 patients underwent p-PCI; 41 of them (28.9%) fulfilled the inclusion/exclusion criteria for BVS implantation. The BVS device success was 98%, thrombolysis in myocardial infarction 3 flow was restored in 95% of patients, and acute scaffold recoil was 9.7%. An optical coherence tomography (OCT) substudy (21 patients) demonstrated excellent procedural results with only a 1.1% rate of scaffold strut malapposition. Edge dissections were present in a 38% of patients, but were small and clinically silent. Reference vessel diameter measured by quantitative coronary angiography was significantly lower than that measured by OCT by 0.29 ( $\pm 0.56$ ) mm,  $P = 0.028$ . Clinical outcomes were compared between BVS group and Control group; the latter was formed by patients who had implanted metallic stent and were in Killip Class I or II. Combined clinical endpoint was defined as death, myocardial infarction, or target vessel revascularization. Event-free survival was the same in both groups; 95% for BVS and 93% for Control group,  $P = 0.674$ .

### Conclusion

Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute STEMI is feasible and safe. The procedural results evaluated by angiography and OCT are excellent. The early clinical results are encouraging.

### Keywords

Bioresorbable vascular scaffold • Biodegradable stent • Acute myocardial infarction • Primary PCI • Optical coherence tomography

## Introduction

Everolimus-eluting stents have been shown to have favourable outcomes superior to the first generation of drug-eluting stents (DES),<sup>1</sup> to be comparable with other second-generation DES<sup>2</sup> and to be associated with a very low risk of stent thrombosis.<sup>3</sup> Despite these excellent outcomes achieved with the modern DES, cardiologists and researchers continue their search for a fully bioresorbable stent. The first-in-human drug-eluting fully bioresorbable vascular scaffold (BVS) was implanted in 2006 in New Zealand.<sup>4</sup> Since then, BVSs have been shown to be safe and

effective in chronic stable coronary artery disease.<sup>5–8</sup> The BVS use has not yet been systematically investigated in the highly thrombogenic setting of acute myocardial infarction with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The potential advantages of implanting BVS (vs. other DES) in STEMI may be related to the fact that STEMI patients are frequently younger, have less extensive coronary artery disease (compared with non-STE acute coronary syndromes) and may live many years after successful primary percutaneous coronary intervention (p-PCI) and thus derive the benefit of not having a permanent rigid metallic structure in their coronary arteries.

\* Corresponding author. Email: petr.widimsky@fnkv.cz

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

The aim of this prospective multicentre open-labelled study was to analyse the feasibility and safety of BVS implanted during p-PCI. Besides describing the performance of BVS in acute STEMI and the outcomes of STEMI patients with BVS implantation, the study was also focused on the practical question—what proportion of consecutive STEMI patients are suitable candidates for the Absorb BVS implantation? The study is planned for 3 years, with a clinical follow-up plus CT coronary angiography after 1 year and invasive coronary angiography with optical coherence tomography (OCT) after 3 years. This study presents the procedural angiographic plus imaging results and early (up to 6 months) clinical outcomes.

## Patients and methods

### Study population

The protocol of this original academic prospective study was designed by the study authors and approved by the local ethical committee at each centre as well as by the national multicentric ethical committee. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from all study patients. There was no support from industry; the cost of BVS was covered from institutional research funds. The study protocol prescribed to implant BVS (as a default strategy) to all consecutive STEMI patients who fulfilled the pre-specified inclusion and exclusion criteria (Table 1). All remaining patients were entered into a prospective registry. Dual antiplatelet therapy (DAPT) was recommended for 12 months (with a strict minimum of 6 months): a combination of prasugrel and aspirin was preferred but not mandated. All other aspects of acute and long-term care were standard and left at the discretion of the attending physicians.

### Study device and procedure

The BVS 1.1 Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) balloon-expandable device consists of a polylactic acid polymer backbone processed for increased radial strength and a thin amorphous everolimus/polylactic acid matrix coating for controlled drug release. The implant is radiolucent, but two platinum markers at each end allow easy visualization on angiography. The single strut thickness is 150 µm. According to preclinical studies, the polymer backbone is fully absorbed in 2–3 years, and the polymer coating is absorbed faster.<sup>9</sup>

All patients received heparin anticoagulation, and GP IIb/IIIa inhibitors use was left at the operator's discretion. Bioresorbable vascular scaffold implantation was preceded either by manual thrombus aspiration or by balloon pre-dilatation or both in all patients; balloon pre-dilatation was not mandatory but recommended. The inclusion criteria (maximal

lesion length 24 mm) were selected to favour a single stent implantation. Bailout stenting of edge dissection detected by angiography or insufficient lesion coverage was performed with the study device if deemed safe by the operator. All operators were aware of the importance of avoiding or minimizing an overlap of BVS due to the significant thickness of stacked struts. Stent sizing was based on visual assessment by an experienced operator.

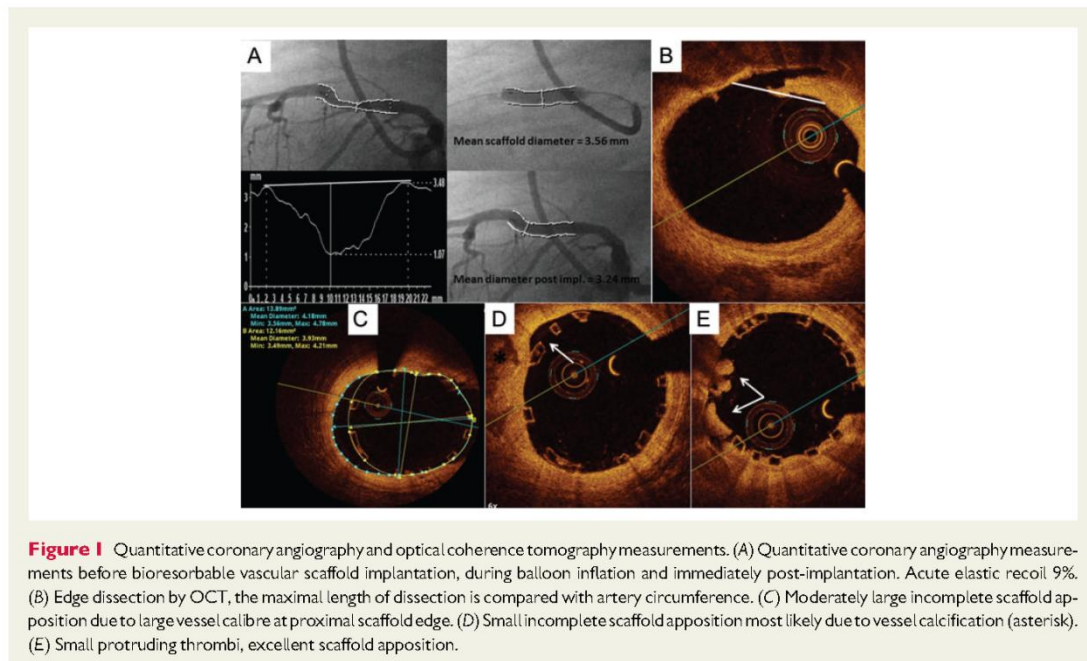
### Quantitative coronary angiography and optical coherence tomography analysis

For each patient, quantitative coronary angiography (QCA) analysis was performed using the Philips Xcelera software. Intracoronary nitrates were administered to all normotensive patients. The last acquisition before BVS implantation was used for the analysis of interpolated reference vessel diameter (RVD) and maximal vessel diameter (Dmax) in the treated segment proximally and distally from stenosis. The images of the complete stent expansion (either by delivery balloon or by last post-dilatation balloon) and the cine frame immediately following in the same angiographic projection were used for acute device recoil measurement; mean diameters were compared.

As an optional investigation, intracoronary OCT imaging using the frequency domain C7 system with a Dragonfly catheter (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) was performed at the end of the procedure with a pull-back speed of 20 mm per second and an image acquisition at 100 frames per second. The OCT measurements were performed with the proprietary software for offline analysis (St. Jude Medical); cross-sections were analysed at each 1 mm interval within the stented segment and 5 mm proximal and distal. Proximal and distal reference vessel area and mean diameter were measured at cross-section with a minimal disease within a 5 mm periscaffold segment. The analysis of BVS by OCT is different in comparison with metallic stents. The optically translucent polymeric struts appear as a black central core framed by light-scattering borders that do not shadow the vessel wall, thus allowing excellent visualization of the vessel wall behind the struts and evaluation of stent apposition. The main quantitative measurements evaluated were: scaffold area, mean diameter, and incomplete scaffold apposition (ISA) area. Both scaffold edges were examined for the presence of vessel dissection; if present, the size of the dissection was described as a percentage of lumen circumference. Edge dissection larger than 30% of lumen circumference was considered significant—we have opted for this simplified classification to enable quick visual assessment during p-PCI. Optical coherence tomography detected dissections tend to be small and clinical impact of minor edge dissection seems to be minimal.<sup>10</sup> The presence and volume of thrombus were measured. Strut discontinuity was defined as the presence of two struts overhanging or an isolated strut in the centre of the vessel with no obvious connection to other struts. For QCA and OCT

**Table 1** Prague 19 study inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria—clinical	Exclusion criteria—angiographic
STEMI <24 h from symptom onset	Killip III–IV class (high-likelihood of death within BVS resorbition time)	Infarct artery reference diameter <2.3 or >3.7 mm (i.e. not suitable for currently available BVS sizes)
Signed written informed consent	Any other disease with probable prognosis <3 years	Lesion length >24 mm (i.e. precluding single BVS implantation)
	Indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation)	Extensive infarct artery calcifications or severe tortuosity
	Contraindication to prolonged dual antiplatelet therapy	STEMI caused by in-stent restenosis or stent thrombosis
	High-likelihood of non-compliance to DAPT	



methodology see Figure 1, more detailed information on OCT methodology was published previously.<sup>11–14</sup> Optical coherence tomography technology is not available in one of the participating centres (eight patients enrolled). An OCT investigation was left at the discretion of operator; however, patients with haemodynamic deterioration, ventricular arrhythmias, and large contrast load during p-PCI were generally not included.

### Endpoints and definitions

Baseline patient data for demographic characteristics, coronary angiography, and p-PCI (thrombolysis in myocardial infarction flow and residual stenosis) were collected. Device success was defined as the delivery and deployment of BVS at the intended target lesion with a final residual stenosis  $\leq 20\%$  by visual estimation. Bailout stenting was not considered as a device failure. The composite clinical endpoint was death, any myocardial infarction, and target vessel revascularization. Results are reported as per-treatment analysis.

### Statistical analysis

Standard descriptive statistics were applied in the analysis: absolute and relative frequencies for categorical variables and mean supplemented by standard deviation for continuous variables. Statistical significance of differences between groups of patients was computed using Fisher's exact test for two category variables, maximum-likelihood  $\chi^2$  test for category variables with more than two categories, and independent *t*-test for continuous variables. Paired *t*-test was used for the evaluation of statistical significance of differences between different measurements of vessel and scaffold diameter. Pearson and Spearman correlation coefficients were used for the analysis of the relationship between these measurements and Bland–Altman methodology for its visualization. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was adopted for the analysis of potential predictors of vessel dissection and strut malapposition. The outcome of

patients was described by means of Kaplan–Meier methodology, and statistical significance of differences in the combined clinical endpoint between groups of patients was tested using the log-rank test. The level of statistical significance was set at  $P = 0.05$ . IBM SPSS 21 for Windows (Release 21.0.0, IBM Corporation 2012) was used for data analysis.

### Results

During the 8-month enrolment period from 15 December 2012 to 30 August 2013, 142 consecutive STEMI patients underwent emergent p-PCI and 49 BVS were used in 41 patients (29% of all consecutive STEMI patients). The analysis of exclusion criteria, i.e. the reasons why BVS could not be used in 71% of consecutive STEMI patients, are described in Table 2. The BVS device success rate was 98% (40 of 41 patients) without any technical difficulties. In one patient with left circumflex coronary artery occlusion, BVS could not pass through the angulated left circumflex (LCX) take-off and a bare metal stent was implanted instead; this patient was further evaluated within the Control group. The clinical outcomes were analysed in two pre-specified groups: (i) BVS group ( $n = 40$ , according to exclusion criteria all patients in Killip I–II class) and (ii) Control group (drug-eluting or bare metal stent implanted in Killip I–II class patients;  $n = 57$ ). The remaining 45 patients (24 STEMI patients presenting with severe acute heart failure, i.e. Killip III–IV and 21 STEMI patients without stent implantation) were not used for this comparison purpose, but baseline characteristics are described in the article in order to provide a full picture of non-selected consecutive STEMI series and to put BVS use into proper perspective within a real-life STEMI scenario. The baseline characteristics of all the three groups are provided in Table 3. Primary percutaneous coronary intervention femoral



access dominated in both groups with the radial route used in eight patients in both groups. Bailout stenting for edge dissection was performed in three patients. Procedural details of p-PCI are summarized in Table 4.

Twenty-one patients had OCT intracoronary imaging performed at the end of p-PCI without any complication. A visual estimate of scaffold apposition and edge dissection was performed by the operator, with recommendation to consider the treatment of edge dissections larger than 30% of lumen circumference and to consider post-dilatation in the case of malapposition detectable in multiple frames; no such cases were, however, encountered. Post hoc QCA

and OCT analyses were performed and results are presented in Table 5. There are significant differences between QCA and OCT measurements. The proximal reference diameter measured by OCT is larger by 0.29 ( $\pm$  0.56) mm than Dmax proximal measured by QCA,  $P = 0.028$  (Figure 2). The scaffold-to-artery ratio based on QCA/OCT is 1.26/1.14 indicating a significant oversizing, and OCT derived scaffold oversize (defined as ideal scaffold diameter at implantation pressure minus proximal reference diameter by OCT) is a significant negative predictor of strut malapposition; area under the curve (95% confidence interval) = 0.77 (0.56; 0.99),  $P = 0.035$ , based on ROC analysis. Scaffold oversize measured by either OCT or QCA did not predict the occurrence of edge dissection. There was no strut discontinuity detected.

Clinical results are summarized in Figure 3. We have achieved a 100% follow-up in the BVS group and 96.5% in the Control group—two patients (both temporary Prague visitors from abroad) were not reached. There were two events in the BVS group and four in the Control group. One patient with two BVS implanted in his left anterior descending (LAD) suffered scaffold thrombosis on Day 13, 3 days after he stopped using all prescribed medication including ticagrelor and aspirin. He was treated with repeat p-PCI in March 2013 with balloon dilatation only, has excellent compliance with medication since this event, and his further course is uneventful. The second patient with three BVS implanted to his LAD underwent planned staged PCI of his LCX coronary artery with drug-eluting metallic stent 5 weeks after p-PCI and had a small myocardial infarction due to side branch occlusion. This was completely unrelated to the previously implanted BVS, but fulfilled the pre-specified criteria of any myocardial infarction. With regard to the Control group, one patient died of cardiogenic shock on Day 2; two patients presented with unstable angina due to stent restenosis (one bare metal and one DES) and were treated with surgical revascularization; and the fourth patient with index p-PCI to his LAD suffered from non-ST-elevation myocardial infarction with culprit lesion in the LCX.

**Table 2** Analysis of Prague 19 study exclusion criteria ( $n = 101$  patients excluded from receiving bioresorbable vascular scaffold)

Exclusion criteria	No. of patients
Clinical—total	44
Killip III–IV	24
Stent thrombosis	5
Poor compliance	8
Comorbidity with limited expected survival	3
Anticoagulation or contraindication of DAPT	4
Technical—total	51
Vessel diameter outside 2.3–3.7 mm range	30
Correct BVS size not in stock	14
Vessel calcification/tortuosity	17
p-PCI without stent implantation	21

Patients could have multiple exclusion criteria. DAPT, dual antiplatelet therapy; BVS, bioresorbable vascular scaffold; p-PCI, primary percutaneous coronary intervention.

**Table 3** Baseline characteristics

	Killip III–IV or no-stent group ( $N = 45$ ), $n$ (%) / mean (SD)	BVS group <sup>a</sup> ( $N = 40$ ), $n$ (%) / mean (SD)	Control group <sup>a</sup> ( $N = 57$ ), $n$ (%) / mean (SD)	$P$ -value <sup>a</sup>
Male	25 (55.5%)	31 (77.5%)	43 (75.4%)	1.000
Age	69.0 (13.3)	58.9 (10.9)	63.8 (12.9)	0.735
Mean Killip class	2.45 (1.26)	1.08 (0.27)	1.12 (0.33)	0.460
Diabetes mellitus	14 (31.1%)	1 (2.5%)	14 (24.6%)	<b>0.003</b>
Current smoking	27 (60.0%)	25 (62.5%)	33 (57.9%)	0.671
Prior myocardial infarction	7 (15.6%)	1 (2.5%)	7 (12.3%)	0.137
Prior PCI	10 (22.2%)	1 (2.5%)	5 (8.8%)	0.396
Prior CABG	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1.000
LAD infarct	22 (48.9%)	20 (50.0%)	19 (33.3%)	0.093
LCX infarct	7 (15.6%)	11 (27.5%)	11 (19.3%)	0.465
RCA infarct	16 (35.6%)	9 (22.5%)	27 (47.3%)	<b>0.011</b>

CABG, coronary artery bypass grafting; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex; RCA, right coronary artery. Bold are significant ( $P < 0.05$ ).

<sup>a</sup>Statistical significance of differences between bioresorbable vascular scaffold and Control groups tested by Fisher's exact test for two category variables, by the maximum-likelihood  $\chi^2$  test for categorical variables with more than two categories and by the independent  $t$ -test for continuous variables.



**Table 4** Primary PCI data

	<b>BVS group (N = 40), n (%) / mean (SD)</b>	<b>Control group (N = 57), n (%) / mean (SD)</b>	<b>P-value*</b>
Door to reperfusion (min)	29.9 (10.0)	27.7 (9.2)	0.284
Manual aspiration thrombectomy	15 (37.5%)	7 (12.3%)	<b>0.011</b>
Pre-dilatation	34 (85.0%)	46 (80.7%)	0.578
Pre-dilatation balloon undersizing (mm) <sup>a</sup>	0.7 (0.4)	1.0 (0.7)	<b>0.005</b>
Post-dilatation	13 (32.5%)	18 (31.6%)	1.000
Max. atm.	15.4 (2.1)	15.3 (1.2)	0.934
Mean no. of scaffolds/stents	1.2	1.28	0.760
Scaffold/stent size (mm)	3.3 (0.3)	3.6 (0.5)	<b>0.006</b>
Total scaffold/stent length (mm)	23.2 (10.4)	24.1 (13.0)	0.706
Diameter stenosis pre			
<100%	18 (45.0%)	24 (42.1%)	0.834
100%	22 (55.0%)	33 (57.9%)	
Diameter stenosis post			
≤20%	40 (100.0%)	54 (94.7%)	0.269
>20%	0 (0.0%)	3 (5.3%)	
TIMI flow pre			
0	22 (55.5%)	34 (59.6%)	0.382
1	2 (5.0%)	1 (1.8%)	
2	11 (27.5%)	10 (17.5%)	
3	5 (12.5%)	12 (21.1%)	
TIMI flow post			
0	0 (0.0%)	2 (3.5%)	0.521
1	1 (2.5%)	1 (1.8%)	
2	1 (2.5%)	2 (3.5%)	
3	38 (95.0%)	52 (91.2%)	
Troponin T (ng/L) max <sup>b</sup>	3 581.1 (2 925.4)	3 571.1 (3 002.6)	0.672

<sup>a</sup>Patients with pre-dilatation only.

<sup>b</sup>Statistical significance of difference was calculated on logarithmically transformed data (LN(x)).

\*Statistical significance of differences between groups tested by Fisher's exact test for two category variables, by the ML  $\chi^2$  test for categorical variables with more than two categories and by the independent t-test for continuous variables.

Bold are significant ( $P < 0.05$ ).

## Discussion

The study results showed that BVS implantation in STEMI patients is feasible and initial estimates of safety are satisfactory. The potential advantages of bioresorbable scaffold in this setting are further discussed below.

### How many patients with STEMI could potentially be treated with bioresorbable scaffolds?

Complete bioresorption (the mechanism of potential benefit) takes at least 2 years after implantation based on preclinical studies.<sup>9</sup> Thus, we did not consider BVS in patients with uncertain prognosis over this time span. The other important clinical exclusion was the potential issue with 12 months DAPT. Only 3.23% of struts were previously found uncovered by OCT at 6 months post-implantation,<sup>12</sup> and the

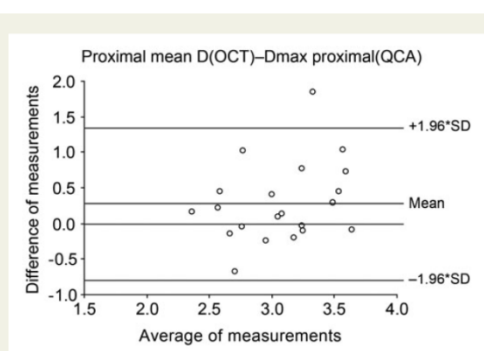
published design of ABSORB II randomized trial<sup>15</sup> mandates only 6 months DAPT duration. Positive results of this trial could make the issue of DAPT after BVS Absorb implantation less important. From the technical perspective, the production of larger (at least 4.0 mm diameter), longer, and smaller profile scaffolds would significantly increase the proportion of STEMI patients suitable for BVS implantation. The issue of very short expiration time with resulting problems of BVS stocking will surely be addressed.

### Scaffold mechanical properties and procedural results

An objective comparison with metallic stents (Multilink Vision) and DES (Xience) found that BVS have better conformability than conventional stents after implantation.<sup>16</sup> However, due to thicker struts and crossing profile, the pushability of the device is worse than second-generation DES; despite careful exclusion of heavily

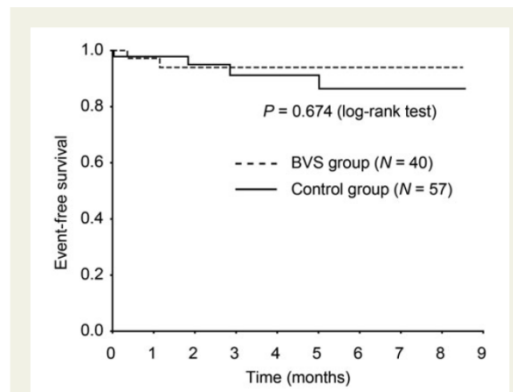
**Table 5** QCA and OCT substudy results (n = 21 patients, 432 frames and 4329 struts)

Parameter	n (%) / mean (SD)
Ideal scaffold diameter at implantation pressure as per chart, mm	3.68 (0.40)
QCA analysis	
Interpolated RVD, mm	2.80 (0.38)
Dmax proximal/distal, mm	2.93 (0.40)/2.72 (0.40)
Mean scaffold diameter during deployment, mm	3.08 (0.39)
Mean vessel diameter immediately post-BVS implantation, mm	2.78 (0.29)
Acute recoil, mm (%)	0.30 (9.7%)
OCT analysis at the end of p-PCI	
Proximal reference diameter, mm	3.22 (0.53)
Distal reference diameter, mm	2.81 (0.49)
Mean scaffold area, mm <sup>2</sup>	8.19 (1.50)
Mean scaffold diameter, mm	3.20 (0.31)
Mean lumen area, mm <sup>2</sup>	7.71 (1.43)
Mean lumen diameter, mm	3.12 (0.28)
Thrombus detected (% of patients/% of frames)	20 (95%)/4 (19%)
Malapposition detected (% of patients/% of struts)	10 (47.6%)/47 (1.1%)
ISA area, mm <sup>2</sup>	0.11 (0.21)
Significant malapposition (>5% of struts per patient)	0 (0%)
Edge dissection detected (proximal or distal; % of patients)	8 (38%)
Edge dissection mean size (% of scaffold circumference)	15.8%



**Figure 2** Bland–Altman plots for the measurement comparison of proximal segment reference diameter measured by OCT and QCA, and OCT measured diameter is larger by 0.29 ( $\pm 0.56$ ) mm,  $P = 0.028$ .

calcified or tortuous arteries we failed to deploy BVS in one patient with a sharp angled take-off of otherwise non-calcified and non-tortuous left circumflex artery. Despite large scaffold-to-artery ratio, the acute recoil is very similar to the previously published data on stable patients.<sup>17</sup> The edge dissections detected by OCT were relatively frequent, but small, not detectable by angiography and in all our cases clinically silent. The significant stent oversizing has most likely helped us to achieve an excellent acute result with regard to scaffold strut malapposition, and only 1.1% of struts were



**Figure 3** Kaplan–Meier event curves comparing bioresorbable vascular scaffold and Control group for a composite endpoint of cardiac death, any myocardial infarction, and target vessel revascularization. The number of patients available for follow-up in the bioresorbable vascular scaffold/Control group is 40/57 at discharge, 36/48 at 1 month, and 17/25 at 6 months.

malapposed when compared with 3.5% of malapposed struts in the OCT substudy of ABSORB Cohort B.<sup>14</sup> The issue of correct scaffold sizing is crucial and the statistically significant difference between the measurement of proximal reference diameter by QCA and OCT is very relevant, the difference was larger than 0.5 mm in 5 of 21 patients evaluated. Online QCA has been incorporated into the ABSORB II

randomized trial design,<sup>15</sup> but based on our results this would lead to significant scaffold undersizing.

### Thrombus containing lesions and bioresorbable vascular scaffold

The published studies with BVS in chronic stable patients demonstrated a very low risk of stent thrombosis or restenosis. It is not known whether BVSs are similarly safe in patients with STEMI—the most prothrombotic condition among all forms of atherosclerosis. All treated lesions had angiographic evidence of thrombus before p-PCI. The optical coherence tomography evidence of thrombus still present at the end of p-PCI in 20 of 21 studied patients. There was one case of subacute scaffold thrombosis due to patient discontinuation of DAPT. This patient had a second BVS implanted due to angiographically evident distal edge dissection during the index p-PCI; final result was optimal. He did not have OCT performed at the baseline due to ventricular arrhythmias requiring defibrillation four times. During repeat p-PCI on Day 13, the manual aspiration thrombectomy was followed by OCT, which demonstrated a 2 mm gap between scaffolds as a possible minor contributing factor. This region was post-dilated and left without further intervention. Stacked overlapping BVS struts with a minimum thickness of 300 µm could present a risk of delayed endothelialization<sup>18</sup> and are best avoided. Our study is planned for 3-year follow-up to confirm also the long-term safety.

### Study limitations

As far as clinical outcomes are concerned, the small number of patients and selection bias due to inclusion/exclusion criteria does not allow us to reach definitive conclusions. Rather, we present initial findings from an ongoing study and some variation in the clinical results once all data is accumulated could be expected. However, our OCT and QCA data are robust.

Thus, this study results showed that BVS implantation in acute STEMI is feasible and safe and could be potentially used in a larger proportion of patients. The strategy of significant scaffold oversizing in the setting of primary PCI results in excellent acute procedural results. A very low rate of strut malapposition was demonstrated by OCT. The short-term clinical outcomes are encouraging, but will require a longer follow-up.

### Acknowledgements

We thank Radka Tichá for her help with Prague 19 study database.

### Funding

The study was funded from the research project no. PRVOUK P35, Charles University, Prague. Funding to pay the Open Access publication charges for this article was provided by research project no. PRVOUK P35, Charles University, Prague.

**Conflict of interest:** This study was not supported by industry and none of the authors received any remuneration for their participation in this study. V.K. and P.W. received occasional speaker honoraria from Abbott Vascular.

### References

1. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang J, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting

versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;**362**: 1663–1674.

2. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, Linssen GC, Said SA, Kleijne MA, Sen H, Lowik MM, van der Palen J, Verhorst PM, de Man FH. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**:1350–1361.
3. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;**379**:1393–1402.
4. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;**69**:128–131.
5. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Farooq V, Onuma Y, Diletti R, Windecker S, Thuesen L, McClean D, Koolen J, Whitbourn R, Dudek D, Smits PC, Chevalier B, Regar E, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;**4**:1271–1280.
6. Diletti R, Farooq V, Girasis C, Bourantas C, Onuma Y, Heo JH, Gogas BD, van Geuns RJ, Regar E, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Chevalier B, McClean D, Windecker S, Whitbourn R, Smits P, Koolen J, Meredith I, Li X, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA, Serruys PW. Clinical and intravascular imaging outcomes at 1 and 2 years after implantation of absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in small vessels. Late lumen enlargement: does bioresorption matter with small vessel size? Insight from the ABSORB cohort B trial. *Heart* 2013;**99**:98–105.
7. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. 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**:899–907.
8. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;**373**:897–910.
9. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. 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**: 2288–2300.
10. Kume T, Okura H, Miyamoto Y, Yamada R, Saito K, Tamada T, Koyama T, Neishi Y, Hayashida A, Kawamoto T, Yoshida K. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation—preliminary observation. *Circ J* 2012;**76**: 698–703.
11. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, de Bruyne B, Thuesen L, McClean D, van Geuns RJ, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Sudhir K, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1578–1588.
12. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Smits PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hebert K, Rapoza R, Garcia-Garcia HM. 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**:2301–2312.
13. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, Garg S, Onuma Y, Gogas BD, van Geuns RJ, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Whitbourn R, Windecker S, Garcia-Garcia HM, Regar E, Serruys PW. 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**:294–304.
14. Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, Farooq V, Diletti R, Onuma Y, Windecker S, Thuesen L, McClean D, Koolen J, Whitbourn R, Dudek D, Smits PC, Regar E, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;**4**:992–1001.

15. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, Sudhir K, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Rapoza R, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Chevalier B. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: Rationale and study design. *Am Heart J* 2012;**164**: 654–663.
16. Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Garg S, Regar E, De Bruyne B, Windecker S, McClean D, Thuesen L, Dudek D, Koolen J, Whitbourn R, Smits PC, Chevalier B, Dorange C, Veldhof S, Morel MA, de Vries T, Ormiston JA, Serruys PW. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:1190–1198.
17. Onuma Y, Serruys PW, Gomez J, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Smits P, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Garcia-Garcia H, Ormiston JA. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;**78**:3–12.
18. Farooq V, Onuma Y, Radu M, Okamura T, Gomez-Lara J, Brugaletta S, Gogas BD, van Geuns RJ, Regar E, Schultz C, Windecker S, Lefevre T, Brueren BR, Powers J, Perkins LL, Rapoza RJ, Virmani R, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Optical coherence tomography (OCT) of overlapping bioresorbable scaffolds: from benchwork to clinical application. *EuroIntervention* 2011;**7**:386–399.