

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

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

As. MUDr. Viktor Kočka

PRAHA 2014

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky
Oborová rada Fyziologie a patofyziologie člověka na 3. lékařské fakultě UK
v Praze.

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

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:

MUDr. Michael Želízko, CSc.

Doc. MUDr. Martin Mates, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne 18. září 2014 v 10 hodin ve Fyziologickém ústavu 1. Lékařské fakulty UK v Praze, Albertov 5, Praha 2, 128 00.

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

I.	Souhrn v češtině	5
II.	English summary	6
III.	Úvod	7
IV.	Původní práce	
a.	Predikce zlepšení střední ischemické mitrální regurgitace po izolované chirurgické revaskularizaci myokardu	11
b.	Patofyziologické parametry v predikci pětiletého přežití pacientů s ischemickou mitrální regurgitací	13
c.	Nanokrystalický diamant na povrchu koronárního stentu vede k redukci neointimální hyperplázie – animální experiment na prasečím modelu.....	16
d.	Biodegradabilní stenty v terapii akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku – studie „Prague 19“.....	19
V.	Diskuse	22
VI.	Závěr	24
VII.	Použitá literatura	25
VIII.	Přehled publikační činnosti autora	
a.	Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace.....	28
b.	Abstrakta z konferencí se vztahem k disertace	28
c.	Další publikace bez vztahu k disertaci	29

Zkratky

LK	levá komora
IMR	ischemická mitrální regurgitace
PCI	perkutánní koronární intervence
ERO	efektivní regurgitační otvor
RV	regurgitační objem
NCD	nanokrystalický diamant
QCA	kvantitativní koronární angiografie
OCT	optická koherenční tomografie
IM	infarkt myokardu
NIH	neointimální hyperplazie
OR	„odds ratio“
CI	konfidenční interval
STEMI	akutní infarkt myokardu s elevací ST úseků
SS	kovový stent, „stainless steel“

I. Souhrn

Patofyziologický vztah mezi ischemickou mitrální regurgitací (IMR) a koronární revaskularizací myokardu je těsný. Definovali jsme incidenci IMR v současné kardiologii na 129 pacientů na 1 milion obyvatel ročně a zjistili vysokou mortalitu 54% v pětiletém sledování. Prokázali jsme, že patofyziologická představa o souvislosti viabilního myokardu a zlepšení IMR po revaskularizaci je správná – přítomnost alespoň 5 viabilních segmentů předpovídá zlepšení IMR po revaskularizaci. 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 za 10 let po tomto zákroku.

Dále jsme se zaměřili na zkoumání perkutánních koronárních intervencí (PCI). Patofyziologii neointimální hyperplázie (NIH) jako podkladu klinického problému restenózy ve stentu jsme zkoumali na animálním modelu. S pomocí nanotechnologie jsme vyvinuli nový potah koronárního stentu; použili jsme teoreticky velmi atraktivní nanokrystalický diamant (NCD). Po nezbytných přípravách in vitro jsme přistoupili k randomizovanému animálnímu experimentu na modelu normálních prasečích koronárních tepen. Pomocí optické koherenční tomografie (OCT), tedy metody umožňující detailní hodnocení neointimální hyperplázie in vivo, jsme prokázali statisticky významnou, o 37% menší plochu NIH po implantaci stentu s NCD potahem ve srovnání s identickým kovovým stentem bez potahu. V poslední části jsme se zabývali primární PCI. Zde je velmi jasná souvislost s IMR, která se může objevit i po mnoha letech od ischemického poškození celkové funkce a/nebo lokální geometrie levé komory. Právě v dlouhodobé perspektivě by přitom 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 s výbornými mechanickými vlastnostmi stentů (akutní recoil pouze 9%). U podskupiny 21 pacientů jsme získali i intrakoronární zobrazení funkce vstřebatelných stentů pomocí OCT po provedení PCI a prokázali dobrý bezpečnostní profil s pouze 1.1% vláken stentu bez kompletní apozice ke stěně tepny. Prvotní klinická data jsou tedy velmi povzbudivá, ale budou jistě vyžadovat větší počet pacientů a delší dobu sledování.

II. Summary

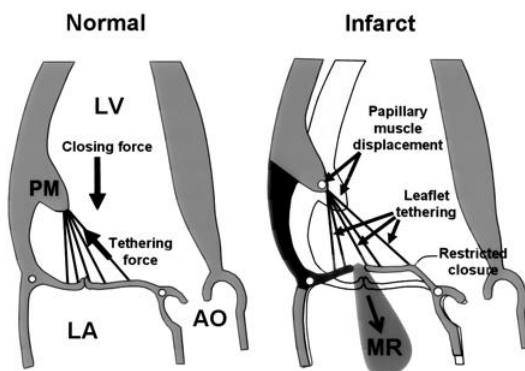
Ischemic mitral regurgitation (IMR) and myocardial revascularization are from pathophysiological perspective closely linked. We first defined the incidence of IMR in current cardiology to be 129 patients per 1 million population annually. These patients have high mortality of 54% during 5 year follow-up. There is pathophysiological hypothesis of association between myocardial viability and IMR and we have proven this thesis to be correct. The presence of at least 5 viable segments of myocardium is a significant predictor of IMR improvement after revascularization. It is noteworthy that dimension of left ventricle indexed to body surface area is a better predictor of long term prognosis than the hemodynamic significance of IMR. We have also found surprisingly robust association between previous revascularization and better prognosis, even after in average 10 years.

Further we have focused on the topic of percutaneous coronary intervention (PCI). Pathophysiology of neointimal hyperplasia (NIH) as a basis of clinical in-stent restenosis was examined on animal model. First, novel nanocrystalline diamond (NCD) coronary stent coating was developed with the help of nanotechnology. After preliminary material in vitro testing, randomized animal experiment was performed on the model of domestic pig normal coronary arteries. Optical coherence tomography (OCT), ie intracoronary imaging modality with excellent resolution, demonstrated after NCD coated stent reduction of NIH area by 37% in comparison with identical metallic stent without coating. The last part of our work concerns primary PCI. There is a strong link to IMR which can develop even after many years after ischemic insult to the global or local function of left ventricle. It is especially this long perspective which could present an advantage of fascinating fully bioresorbable coronary stent technology. We have used bioresorbable coronary stents during primary PCI. There are excellent procedural results including angiographic data with very good mechanical stent properties (acute recoil only 9%). A substudy of 21 patients had OCT performed at the end of PCI. The safety profile is excellent with only 1.1% of stent struts having incomplete stent apposition. The first clinical data are very encouraging but will certainly require larger patient cohort and also longer follow-up.

III. Úvod

Ischemická mitrální regurgitace

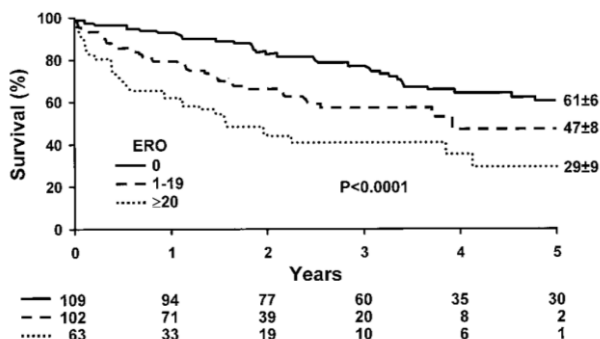
Mitrální chlopeň je z anatomického i fyziologického pohledu součástí levé komory srdeční a je tedy zcela logické, že ischemické postižení levé komory (LK) může vést k poruše funkce mitrální chlopně. Typická pro ischemickou mitrální regurgitaci (IMR) je absence primární organické patologie mitrální chlopně nebo závěsného aparátu, obvyklým morfologickým nálezem pro IMR je dilatace mitrálního anulu, napnuté šlašinky se stanovitým tvarem předního cípu mitrální chlopně (tenting) a zkrácená zóna koaptace (Obrázek 1). Jedná se tedy o diagnózu per exclusionem.



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

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. V souvislosti s epidemií obezity a cukrovky a menší mortalitou pacientů v akutních fázích infarktu myokardu lze do budoucna předpokládat spíše nárůst prevalence IMR.(2) Dominantní roli v patofyziologii hraje změna geometrie levé komory, menší zavírací síly při systolické dysfunkci levé komory, dilatace prstence mitrální chlopně a hlavně napnutí šlašinek, které vede k omezení zóny koaptace mitrálních cípů. Zcela dominantní roli v diagnostice mitrální regurgitace hraje echokardiografie. Echokardiografické vyšetření při posuzování IMR lze rozdělit na několik částí: stanovení velikosti srdečních

oddílů, vyšetření detailní morfologie cípů a závěsného aparátu, hodnocení hemodynamické významnosti a při potřebě také zátěžové vyšetření.(3, 4) Existují observační studie ukazující, že IMR je spojena s vyšší mortalitou a morbiditou, viz Obrázek 2.(3, 5-9) Navíc je patrné, že stran prognózy pacientů se IMR odlišuje a hranice klinicky významné IMR je většinou definována plochou jetu nad 20% plochy levé síně, šíří vena contracta nad 4mm, nebo hodnotami efektivního regurgitačního otvoru (ERO) nad 20 mm² a regurgitačního objemu (RV) nad 30ml.



Obrázek 2. Přežívání pacientů s ischemickou mitrální regurgitací dle hemodynamické významnosti posuzované dle ERO. Převzato z Grigioni et al, (3)

Stran terapie, z patofyziologického hlediska je efekt vasodilatační terapie sporný, neboť vede ke snížení afterloadu LK (který je ovšem stejně nízký vzhledem k přítomnosti mitrální regurgitace), ale také snižuje zavírací síly na mitrální cípy.(10) 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, nejasná a rozhodně nikoliv definitivní.(11-15) Chirurgická terapie IMR je z technického hlediska značně široká. Primárním přístupem je restriktivní mitrální anuloplastika se všítkm kroužku, tento výkon je však zatížen značným výskytem rekurence IMR. Náhrada mitrální chlopně protézou má v časném období horší výsledky než mitrální restriktivní anuloplastika, v delším časovém horizontu se výsledky srovnávají. Restriktivní mitrální anuloplastika je jasně indikována současně s chirurgickou revaskularizací myokardu pro pacienty s hemodynamicky

významnou IMR.(16, 17) 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. Oblast IMR je tedy vhodným předmětem dalšího výzkumu.

Perkutánní koronární intervence

Perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací stentů jsou rutinní součástí moderní kardiologie, včetně primární PCI u akutního infarktu myokardu.(18)

Výskyt akutních komplikací PCI 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.(19) Lékové stenty dramaticky snížily stupeň neointimální hyperplázie, ale za cenu vyššího výskytu trombózy ve stentu, zvláště pozdní. Tento fakt vyžaduje dlouhodobou duální antiagregační terapii po implantaci lékového stentu.(20) Dlouhodobá duální antiagregace však zvyšuje riziko krvácení, zvláště u starších pacientů.(21) Proto se základní i klinický výzkum dále zaměřuje na vývoj nových stentů.

Standardní kovové stenty 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. Povrchová úprava diamantem, jako uhlíkovou a tedy potenciálně netoxickou strukturou, je teoreticky velmi atraktivní – diamant je extrémně tvrdý, odolává korozi, indukuje malou agregabilitu destiček a podporuje adhezi buněk endotelu. (Hauert R. Diamond and Related Materials 12 (2003) 583-589) V naší práci jsme se zabývali novou formou diamantu, konkrétně nanokrystalickým diamantem (NCD) jako velmi tenkým potahem koronárního stentu.

Revoluční myšlenkou je koncept plně vstřebatelných koronárních stentů. Podobné materiály se již v medicíně používají dlouho jako např. vstřebatelný šicí materiál. V roce 2014 je v různých fázích laboratorního i klinického vývoje několik desítek konceptů a nejvíce klinických zkušeností je k dispozici se dvěma generacemi stentu Absorb[®] (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Tento

balonkem implantovaný stent má kostru vyrobenou z polymeru poly-L-laktátu a tato kostra je potažena tenkou amorfnní 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.(22) Stent Absorb je schválený pro rutinní, klinické použití v Evropě. Prvotní klinické studie zařadily pacienty se 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 sledování pacientů po dobu 1-3 let nezaznamenalo žádné nežádoucí efekty. Použití této nové technologie s potenciálem k vyřešení problému pozdní trombózy ve stentu v jiných indikacích nebylo zatím prozkoumáno.

IV. Původní práce

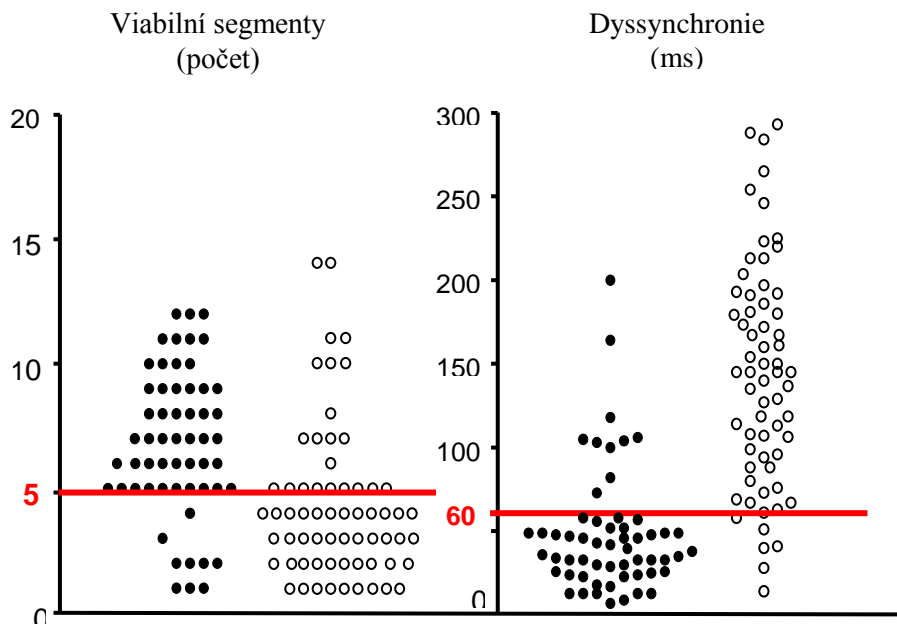
a) Predikce zlepšení střední ischemické mitrální regurgitace po izolované chirurgické revaskularizaci myokardu

Cíl: identifikace faktorů, které předpovídají pooperační zlepšení hemodynamicky středně významné IMR u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují izolovanou chirurgickou revaskularizaci.

Metodika: Studijní populaci tvořilo 121 konsekutivních pacientů s ischemickou chorobou srdeční (věk 65 ± 8 let, 79% muži) a zároveň středně významnou IMR, kteří jsou indikováni k chirurgické revaskularizaci myokardu. Všichni pacienti byli před operací detailně vyšetřeni pomocí echokardiografie a scintigrafie myokardu. Za 12 měsíců po operaci byli pacienti vyšetřeni klinicky a opět pomocí echokardiografie.

Výsledky: 57 pacientů mělo po 12 měsících operaci IMR méně významnou (skupina se zlepšením) a zbylých 64 pacientů mělo IMR buď stejně, nebo více významnou než před operací (skupina bez zlepšení). Při srovnávání předoperačních parametrů, základní charakteristiky byly podobné. Skupina se zlepšením měla významně více viabilního myokardu a méně dysynchronie mezi papilárními svaly. Velký rozsah (alespoň 5 segmentů) viabilního myokardu (OR 1.45; 95% CI 1.22-1.89; $p < 0.001$) a absence dysynchronie definované rozdílem v čase aktivace papilárních svalů pod 60ms (OR 1.49; 95% CI 1.29-1.72; $p < 0.001$) byly nezávislými prediktory zlepšení IMR po chirurgické revaskularizaci myokardu. U většiny pacientů, konkrétně u 93%, s přítomnou viabilitou alespoň 5 segmentů a zároveň bez přítomnosti dysynchronie dojde po revaskularizaci ke zlepšení IMR. Naopak, u pacientů s přítomnou dysynchronií / bez větší viability se IMR zlepší jen u 34% respektive 18% a navíc se IMR zhorší u 32% respektive 49% pacientů. Analýzu zlepšení IMR ve vztahu k viabilitě a dysynchronii demonstruje Obrázek 3.

Závěr: Zlepšení hemodynamicky středně významné IMR po provedení izolované chirurgické revaskularizace myokardu lze spolehlivě (v 93%) očekávat pouze u pacientů, kteří mají větší rozsah viabilního myokardu a zároveň nemají přítomnou dysynchronii mezi papilárními svaly.



Počet dysfunkčních viabilních segmentů

kriterium: ≥ 5 segmentů
 Sensitivita: 84%
 Specificita: 66%

APM-PPM dysynchronie

kriterium: < 60 ms
 Sensitivita: 82%
 Specificita: 91%

Obrázek 3. Analýza individuálních hodnot viabilních segmentů a dysynchronie papilárních svalů ve vztahu k rozlišení efektu na ischemickou mitrální regurgitaci. Skupina se zlepšením IMR (plně kroužky) a skupina bez zlepšení (prázdné kroužky)

b) Patofyziologické parametry v predikci pětiletého přežití pacientů s ischemickou mitrální regurgitací

Cíl: Záměrem prospektivního registru je definovat současnou populaci pacientů s IMR s důrazem na incidenci, patofyziologické parametry a jejich vztah k prognóze nemocných v pětiletém sledování.

Metodika: Prospektivní registr z jednoho centra, který zahrnuje všechny katetrizované pacienty s potenciální indikací k chirurgické revaskularizaci. Základní vstupní kritéria jsou uvedena v Tabulce 1, tato kritéria v období 1. 1. 2007 – 30. 5. 2008 splnilo 87 pacientů z 3677 katetrizovaných. Všichni pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření, klinickou a echokardiografickou kontrolu po 1 roce. Způsob terapie (určen klinicky na kardiochirurgickém indikačním semináři) byl standardní. Mortalita za 5 let byla zjištěna z databáze Českého statistického úřadu.

Výsledky: Incidence byla vypočtena pomocí dat Národního registru kardiovaskulárních intervencí a činí 129 pacientů na 1 milion populace ročně. Průměrný věk byl 70 let, infarkt myokardu mělo v anamnéze pouze 57% pacientů. Průměrná hodnota logistického Euroscore byla 15%. Významnou systolickou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí pod 30% mělo 36% pacientů. Charakteristika pacientů podle zvoleného způsobu terapie je uvedena v Tabulce 2. Je zřetelné, že pacienti léčení konzervativně byli starší, častěji ženského pohlaví a jejich mortalita za 5 let byla nejvyšší. Mortalita celého souboru byla 18% za 1 rok a 54% za 5 let, dominují kardiovaskulární příčiny. Stran predikce mortality pomocí patofyziologických parametrů jsme našli jasnou souvislost mezi předchozí revaskularizací a lepším přežitím za 5 let – viz Obrázek 4. Statisticky na hranici významnosti ($p=0.05$) je vliv diastolické velikosti levé komory vztažené na plochu těla na dlouhodobý osud pacientů. Naopak, neprokázali jsme žádnou souvislost mezi hemodynamickou významností IMR a prognózou.

Závěr: Incidence IMR u pacientů s potenciální indikací k chirurgické revaskularizaci je 129 pacientů na 1 milion populace ročně. Tato skupina pacientů je velmi riziková, např. 36% má ejekční frakci levé komory pod 30%. Mortalita za 5 let je vysoká - 54% a dominují kardiovaskulární příčiny. Stupeň hemodynamické významnosti při zařazení do registru není prediktorem mortality. Potvrdil se těsný vztah mezi koronární revaskularizací a IMR – předchozí revaskularizace byla spojena s významně lepší prognózou pacientů.

Tabulka 1. 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

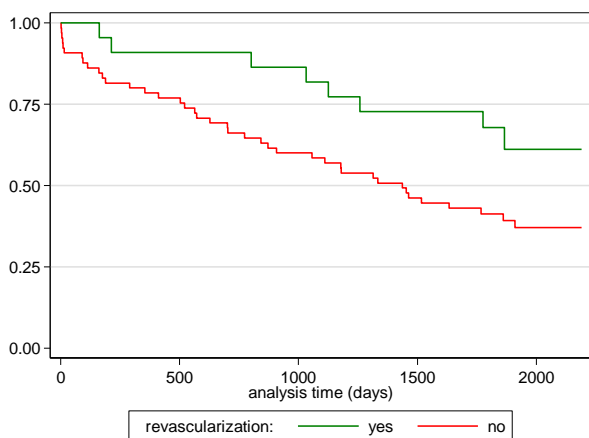
Koronarografie: jakýkoliv nález, který je považován za potenciální indikaci k chirurgické revaskularizaci jako k primární operaci (jinými slovy plastika mitrální chlopně nesmí být primárním důvodem kardiochirurgického výkonu)

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.

Tabulka 2. Charakteristika pacientů dle způsobu terapie.

	CABG	PCI	Konservativně
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



Obrázek 4. Kaplan-Meierovy křivky přežití podle předchozí revaskularizace, $p = 0.004$

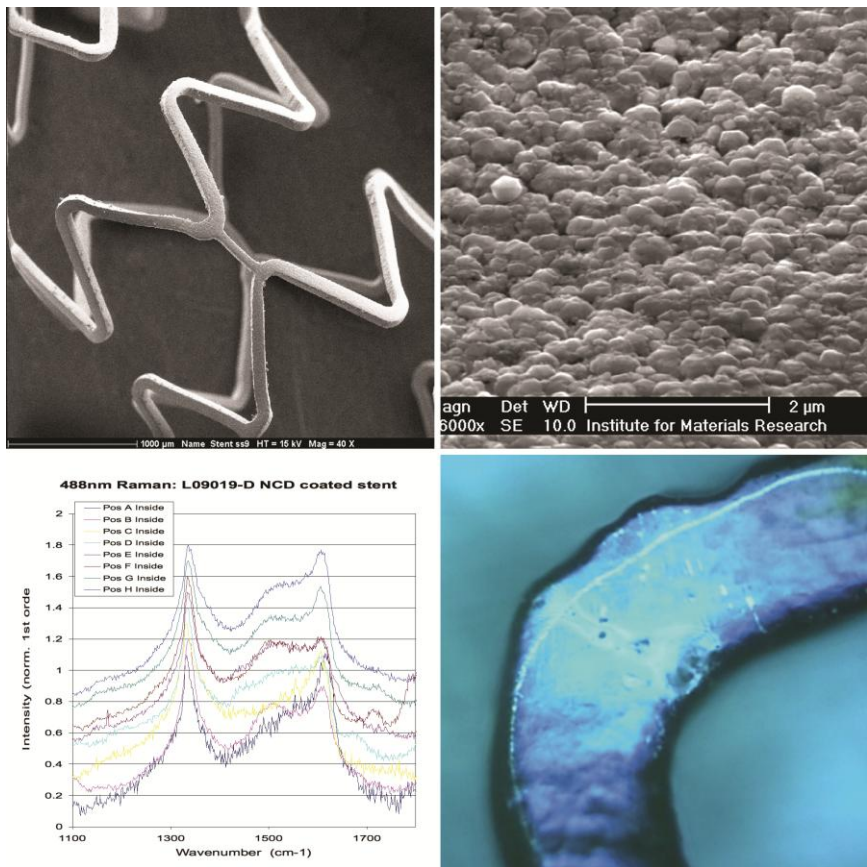
c) Nanokrystalický diamant na povrchu koronárního stentu vede k redukci neointimální hyperplázie – animální experiment na prasečím modelu

Cíl: Tato práce si dala za cíl studium chování nanokrystalického diamantu (NCD) jako potahu standardního kovového koronárního stentu na animálním modelu zdravé koronární tepny domácího prasete. Diamant je tvrdý a biokompatibilní materiál, který nabízí možnost funkcionalizace kovalentní vazbou.

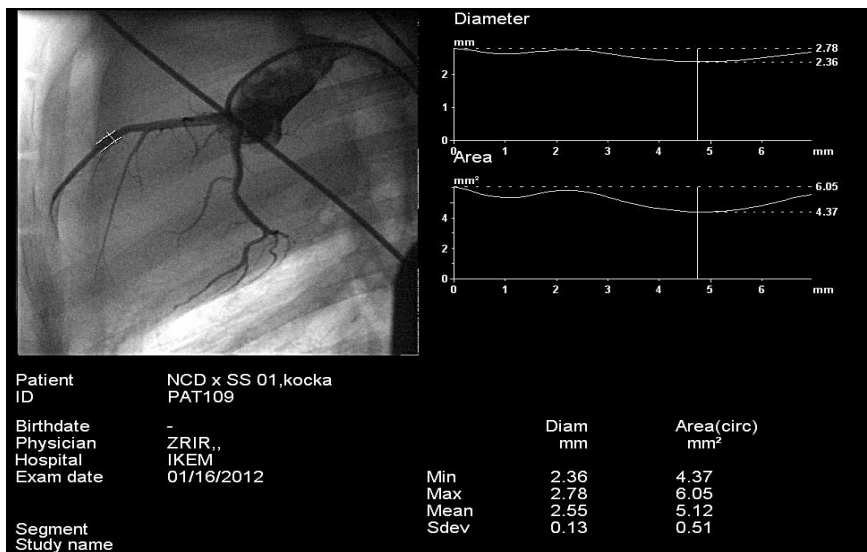
Metodika: Nejprve jsme ve spolupráci s Fyzikálním ústavem AV ČR pracovali na technologii potažení stentu NCD. Unikátní technologie lineárního mikrovlnného plasmového systému s pulsní anténou umožnila depozici NCD při nižších teplotách. Dobré mechanické vlastnosti potažení stentu NCD jsme ověřili in vitro, viz Obrázek 5. Animální experiment byl schválen MZ ČR, proběhl dle mezinárodních zásad a katetrizační výkony proběhly z preparačního přístupu femorální cestou, v inhalační anestezii. Byla podávána duální antiagregace. Použili jsme kvantitativní koronární angiografii k identifikaci segmentu o průměru 2.5 mm ve všech 3 koronárních tepnách – viz Obrázek 6. 26 koronárních stentů (13 NCD a 13 kovových, SS) bylo náhodně s randomizací obálkovou metodou implantováno do prasečích koronárních tepen s poměrem velikosti balonku k velikosti tepny rovným 1.2. Plocha neointimální hyperplázie, pozdní ztráta lumen a apozice stentu byly hodnoceny za 6 týdnů po implantaci pomocí angiografie a intrakoronární zobrazovací metody na bázi infračerveného světla – optické koherenční tomografie (OCT) – Obrázek 7.

Výsledky: Všechna zvířata přežila a všechny stenty byly průchodné po 6 týdnech od implantace. Referenční segmenty a velikosti stentů se nelišily mezi NCD a SS skupinami. Plocha lumen byla významně větší v NCD skupině než v SS skupině (4.8 ± 0.97 versus 3.85 ± 0.87 mm², $p=0.02$). Plocha neointimální hyperplázie byla menší v NCD skupině o 37% (1.57 ± 0.63 mm² v NCD skupině versus 2.39 ± 0.87 mm² v SS skupině, $p=0.02$). Nenalezli jsme žádný rozdíl v apozici a pokrytí vláken stentů, nekompletní apozice a nepotažená vlákna stentu byly ojedinělé v obou skupinách.

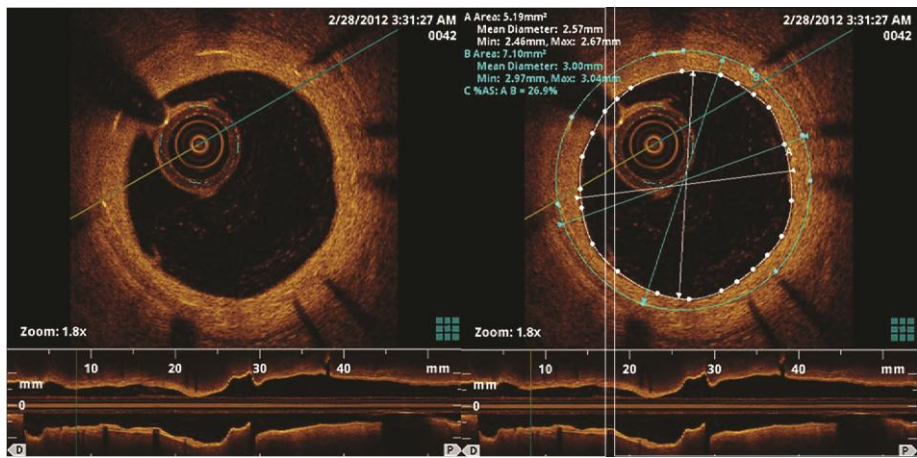
Závěr: Implantace stentů potažených nanokrystalickým diamantem vede ke statisticky významné redukci plochy neoptimální hyperplázie o 37% ve srovnání s identickým kovovým koronárním stentem a zároveň se jeví bezpečná s velmi nízkou incidencí nekompletní apozice nebo nepokrytí vláken stentů.



Obrázek 5. NCD potažený stent zobrazený elektronovou mikroskopií ve zvětšení 40x (vlevo nahoře) a ve zvětšení 16000x (vpravo nahoře). Ohyb vláknna 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 cm^{-1} byla potvrzena pomocí 488 nm Ramanovské spektrometrie (vlevo dole).



Obrázek 6. Kvantitativní koronární angiografie k nalezení segmentu ramus interventricularis anterior o průměru 2.5 mm.



Obrázek 7. Hodnocení plochy neointimální hyperplazie in vivo, pomocí OCT. Originální zobrazení (vlevo); obrázek včetně provedených měření (vpravo). Vlákna stentu se zobrazují jako jasné signály s dorzálním stínem. Plocha neointimální hyperplazie je vypočtena jako plocha stentu (B, zeleně) minus plocha lumen (A, bíle). Všechny vlákna stentu jsou pokryta tkání a mají dobrou apozici.

d) Biodegradabilní stenty v terapii akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseku – studie „Prague 19“

Cíl: Vstřebatelné koronární stenty byly testovány u chronických, stabilních forem ischemické choroby srdeční, ale data u akutních forem této nemoci schází. Prvotní, prospektivní, multicentrická studie „Prague 19“ testovala úspěšnost a bezpečnost vstřebatelných stentů implantovaných při primární PCI u akutního infarktu s elevacemi ST úseků (STEMI).

Metodika: Implantace vstřebatelného stentu Absorb verze 1.1 se od 15. prosince 2013 stala preferovanou strategií pro všechny pacienty s diagnózou STEMI. Do 30. srpna 2013 podstoupilo primární PCI ve dvou zúčastněných centrech celkem 142 pacientů a 41 (tedy 28.9%) z nich splnilo vstupní a vylučovací kritéria studie „Prague 19“ – viz Tabulka 3. Ostatní terapie byla standardní a hodnocení bylo klinické a pomocí optické koherenční tomografie (OCT). Metodika OCT byla standardní a je demonstrována na Obrázku 8.

Výsledky: Úspěšnost implantace byla 98% a akutní smrštění (recoil) stentu bylo angiograficky 9.7%. Podstudie 21 pacientů s provedeným zobrazením OCT na konci primární PCI prokázala výborný morfologický nálezný po implantacích s nízkým výskytem nekompletní apozice přítomným pouze u 1.1% vláken stentu. Disekce na hraně stentu byly pomocí OCT detekovatelné poměrně často – u 38% pacientů, ale byly malé a klinicky němé. Měření referenčních segmentů tepny, a tedy určení správné velikosti stentu, bylo provedeno pomocí kvantitativní koronární angiografie (QCA) i pomocí OCT. Výsledky měření byly významně menší o 0.29 ± 0.56 mm při měření pomocí QCA než pomocí OCT s hladinou významnosti $p = 0.028$. Klinické výsledky byly provnávány mezi skupinou Absorb a Kontrolní skupinou tvořenou pacienty bez implantace stentu Absorb, ale bez přítomnosti těžšího plicního městnání (Kilip I+II). Kombinovaný ukazatel byl tvořen úmrtím, infarktem myokardu a/nebo revaskularizací cílové tepny a přežití bez tohoto ukazatele bylo 95% pro skupinu Absorb a 93% pro Kontrolní skupinu, a tedy podobné v obou skupinách s $p = 0.674$, viz Obrázek 9.

Závěr: Plně vstřebatelné stenty Absorb verze 1.1 je dle našich zkušeností možno bezpečně použít během primární PCI u pacientů se STEMI. Procedurální výsledky hodnocené pomocí angiografie a OCT jsou výborné a časné klinické výsledky jsou velmi povzbudivé.

Tabulka 3. 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

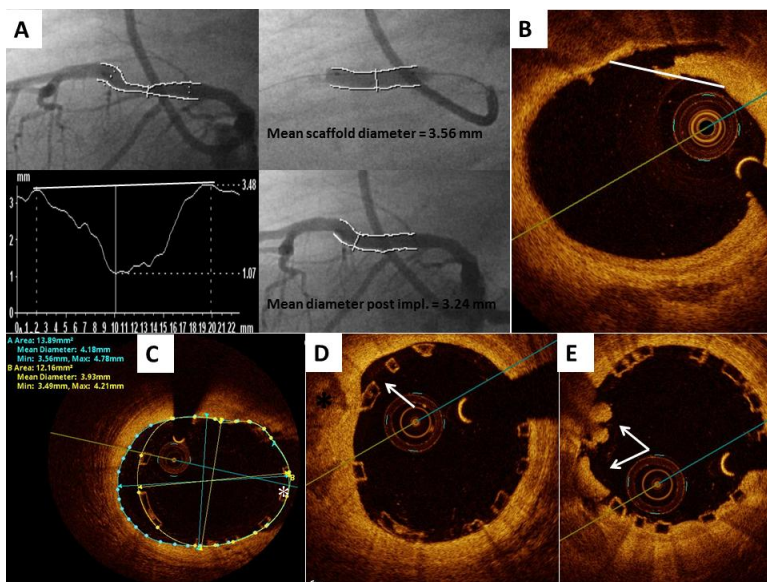
Kardiogenní šok či plicní edém (Killip III-IV)

Přítomnost onemocnění s pravděpodobným dožitím méně než 3 roky po PCI

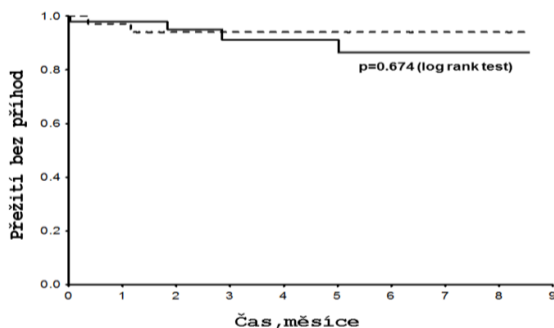
Špatná spolupráce

Kontraindikace prolongované (12 měsíců) duální protidestičkové léčby

In-stent restenoza nebo trombóza stentu je akutní lézí



Obrázek 8. 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 (označeny šipkami) protrudující do lumen tepny i přes excelentní apozici stentu



Obrázek 9. 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.

V. Diskuse

Výsledkem první práce je zjištění, že přítomnost viability a absence dysynchronie mezi papilárními svaly jsou hlavními a nezávislými prediktory zlepšení IMR po chirurgické revaskularizaci. To je v souladu s patofyziologickou podstatou IMR a má důležité důsledky, neboť proti sobě stojí dva přístupy: a) persistující IMR je spojena s horší prognózou a naopak b) kombinovaný výkon, tedy přidání výkonu na mitrální chlopi k revaskularizaci, je spojen s výrazným, násobným zvětšením perioperačního rizika (12, 23), což potvrzují i data z velkého amerického registru - STS Adult Cardiac Surgery Database –Period Ending 09/30/2013 Executive Summary Contents. Naše práce by tedy mohla přispět k zpřesnění indikací rozsahu chirurgického výkonu. Podle našeho názoru může u některých, selektovaných pacientů se středně významnou IMR prostá revaskularizace bez výkonu na mitrální chlopi vést jak ke zlepšení IMR, tak i ke zlepšení symptomů a prognózy nemocných a to bez zvýšeného rizika v perioperačním období. Limitací práce je fakt, že významnost IMR je výrazně závislá na hemodynamické situaci oběhu v daný moment a my jsme neprováděli zátěžové vyšetření (24), ovšem hodnoty krevního tlaku před operací a během sledování byly podobné.

Stran četnosti IMR lze diskutovat o vhodnosti námi stanovených kritérií. Naše kritéria vycházela z klinické potřeby, kdy u středně významné IMR nejsou indikace k výkonu na chlopi jasné. Definice IMR není nikdy zcela precizní, zvláště odlišení degenerativních změn není černobílé. Poněkud překvapivý je fakt, že dle našich dat má pouze 57% pacientů v anamnése infarkt myokardu. Hodnocení indikací a výsledků rozdílných léčebných postupů je popisné a vzhledem k malému počtu pacientů a absenci randomizace bez snahy o statistické hodnocení. Z našich dat je patrný číselný trend k lepší prognóze operovaných pacientů zvláště v dlouhodobém sledování a naopak trend k vyšší mortalitě konzervativně léčených pacientů. Tyto výsledky je však třeba brát jako hypotézu generující.

Prokázali jsme v animálním experimentu na modelu prasečích koronárních tepen, že potažení kovového koronárního stentu nanokrystalickým diamantem vede k redukci plochy neointimální hyperplázie. Je tento výsledek klinicky relevantní? Naše data jsou velmi podobná výsledkům dosaženým s potahem stentu oxidem titanu (25) a tímto materiálem potažené stenty jsou klinicky používány. Diamantu podobný materiál byl nedávno úspěšně testován v první klinické studii

s povzbudivými výsledky, s plochou NIH 1.38 ± 0.79 mm. Bohužel tato práce neměla kontrolní skupinu a prvotní výsledky na zvířatech nebyly publikovány. (26) Moderní lékové stenty ovšem vedou k výraznějšímu zmenšení NIH, například ve studii Spirit First s everolimem. (27) Lze tedy shrnout, že pomocí NCD dosažená redukce NIH by nejspíše byla klinicky relevantní, ale méně výrazná ve srovnání s lékovými stenty. Stran další perspektivy je velmi důležitá excelentní apozice vláken stentu. Toto by mohlo umožnit bezpečné zkrácení doby duální antiagregační terapie. Do budoucna lze NCD potah koronárních stentů dále rozvíjet, lze například jednoduše modifikovat hydrofilní vlastnosti. Funkcionalizace pomocí kovalentní vazby je další slibnou možností. Vyvíjejí se také vstřebatelné stenty na bázi magnesia (28) a na tento materiál lze teoreticky NCD také aplikovat. Limitací naší práce je sporná přenositelnost dat z animálního modelu normálních prasečích koronárních tepen na tepny lidské, postižené aterosklerózou. Méně známý koronární stent byl použit z finančních důvodů. K hodnocení NIH jsme použili OCT místo dobře zavedené histologie. Toto lze považovat za limitaci, ale i přednost, neboť tato metoda poskytuje velmi kvalitní in vivo data s posouzením v řezech po 1 mm, což histologické hodnocení neumožňuje. Finálně je třeba nezapomenout na jistou opatrnost – rozvoj nanotechnologie v medicíně je slibný, ale všechna rizika jistě neznáme. Podařilo se nám úspěšně použít plně vstřebatelné koronární stenty Absorb během primární PCI. Podíl takto léčených pacientů byl však pouze 28.9%. Významným vylučovacím faktorem byl požadavek na bezpečnou dlouhodobou duální antiagregační terapii. Byl však již publikován design randomizované studie ABSORB II, která vyžaduje pouze 6 měsíců duální antiagregace. (29) Pozitivní výsledky by mohly tento vylučovací faktor zmírnit. Další, spíše technické faktory, jako jsou nedostupnost stentu Absorb s průměrem větším než 3.5 mm a krátká doba použitelnosti, budou jistě brzy odstraněny. Lze tedy předpokládat, že tato technologie bude v budoucnu dostupná pro větší část pacientů se STEMI. Použití relativně velkých průměrů vstřebatelných stentů vedlo k numericky menšímu výskytu špatné apozice vláken stentu než v podstudii ABSORB Cohort B (1.1% versus 3.5% vláken stentu). (30) Tato strategie nevedla k většímu akutnímu smrštění (recoil) než u pacientů se stabilní koronární nemocí. (31) Na druhou stranu může souviset s relativně častým výskytem malých disekcí na hraně stentu zjištěných pomocí OCT. Námi zjištěný velký rozdíl v měření

velikosti referenčního segmentu tepny pomocí angiografie a OCT je velmi relevantní a bude vyžadovat další výzkum. Stran bezpečnosti této technologie u pacientů se STEMI s trombotickými koronárními lézemi jsou naše data povzbudivá. Jedna trombóza ve stentu jistě souvisela s vysazením medikace pacientem. Dalším faktorem by mohla být snaha o minimalizaci překryvu (32) širokých vláken vstřebatelných stentů a z toho resultující malá mezera mezi stenty. Limitací našich klinických dat je malý počet a krátká doba sledování pacientů. Data z angiografie a OCT jsou naopak robustní.

VI. 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 vztážená 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 hyperplazie 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.

VII. 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. Magne J, Senechal M, Dumesnil JG, Pibarot P. Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology*. 2009;112(4):244-59.
3. 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.
4. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart*. 2007 Jun;93(6):766-72.
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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

VIII. Přehled publikační činnosti autora

a. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

PĚNIČKA, Martin, LÍNKOVÁ, Hana, LANG, Otto, FOJT, Richard, **KOČKA, Viktor**, VANDERHEYDEN, Marc, BARTŮŇEK, 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/ehs545. IF 14.1/2014

b. Abstrakta z konferencí se vztahem k disertaci

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 Kočka; Tomáš Jirásek; Andy Taylor; František Fendrych; Bohuslav Rezek; Zuzana Simůnkova; Iveta Mrázková; Petr Tousek; Jan Mistrik; Milos 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.

c. Další publikace bez vztahu k disertaci

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. ISSN1214-2158.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. ISSN0010-8650.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.

MOŽOVSKÁ, 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 difúzním 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**, SZARSOI, 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 transkatetrové implantace aortální chlopně s použitím protězy 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.