

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Katedra interních oborů



**Prognostický význam systémové humorální odpovědi  
na elektivní perkutánní transluminální koronární angioplastiku  
a koronární stent**

Autoreferát disertační práce

**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Katedra interních oborů**

**Prognostický význam systémové humorální odpovědi  
na elektivní perkutánní transluminální koronární angioplastiku  
a koronární stent**

**Autoreferát disertační práce**

**Hradec Králové 2007**

**MUDr. Jaroslav Dušek**

Disertační práce byla vypracována v rámci distančního studia v doktorském studijním programu vnitřní lékařství na katedře interních oborů Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Uchazeč:

MUDr. Jaroslav Dušek  
Katedra interních oborů  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Školitel:

Doc. MUDr. Jaroslav Gregor, CSc.  
Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel konzultant:

MUDr. Josef Šťásek, Ph. D.  
Katedra interních oborů  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Oponenti:

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC  
II. interní klinika VFN, Praha

Doc. MUDr. Pavel Červinka, Ph.D.  
Masarykova nemocnice v Ústí n. L.

Stanovisko k disertační práci vypracovala katedra interních oborů Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.

Prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
oboru vnitřní nemoci

<b>Obsah</b>	
<b>1. Cíl práce</b>	<b>5</b>
<b>2. Úvod</b>	<b>5</b>
<b>3. Teoretická východiska práce</b>	<b>5</b>
3.1. Prognóza nemocných s ICHS	5
3.2. Restenóza po perkutánní koronární intervenci	6
3.3. Prevence restenózy po perkutánní koronární intervenci	7
3.4. Biochemické a imunologické markery v kardiologii	8
3.4.1. Kreatinkináza (CK), izoenzym CK-MB, CK-MB mass	8
3.4.2. Troponin T a troponin I	8
3.4.3. Ischemií modifikovaný albumin	8
3.4.4. HS C-reaktivní protein	9
3.5. Humorální změny po perkutánní koronární intervenci	9
<b>4. Metodika práce</b>	<b>10</b>
4.1. Charakteristika sledovaného souboru pacientů	10
4.2. Provedené výkony	10
4.3. Způsob odběru a zpracování vzorků	11
4.4. Další sledování pacientů	11
4.5. Hodnocené parametry	11
<b>5. Dosažené výsledky</b>	<b>12</b>
5.1. Výsledky hodnocení ischemií modifikovaného albuminu	12
5.2. Výsledky hodnocení HSCRP	14
5.3. Výsledky hodnocení markerů myokardiální nekrózy	15
5.4. Dlouhodobé sledování pacientů	16
5.4.1. Kontrolní koronarografie	16
5.4.2. Restenóza intervenovaného úseku	16
5.4.3. Morbidita a mortalita během dlouhodobého sledování	17
5.5. Prognostický význam hodnocených markerů	17
5.5.1. Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu	17
5.5.2. Prognostický význam HSCRP a markerů myokardiální nekrózy	18
<b>6. Diskuse</b>	<b>18</b>
<b>7. Závěr</b>	<b>21</b>
<b>8. Seznam použité literatury</b>	<b>22</b>
<b>9. Souhrn</b>	<b>25</b>
<b>10. Vlastní publikační a přednášková aktivita</b>	<b>26</b>

## 1. Cíl práce

Cílem práce je u nemocných s ischemickou chorobou srdeční - stabilní anginou pectoris:

- zjistit četnost vzestupu markerů myokardiální nekrózy po elektivní perkutánní koronární intervenci a nově využít i marker myokardiální ischemie - ischemií modifikovaný albumin.
- zjistit vztah těchto ukazatelů k základním anamnestickým datům nemocných, proměnným koronární intervence (implantace koronárního „bare metal“ stentu, implantace iradiovaného koronárního stentu či prostá balónová dilatace, insuflační čas a insuflační tlak) a v neposlední řadě i vztah ke komplikacím PCI.
- v průběhu dlouhodobého sledování pak ve srovnání s markery myokardiální nekrózy a C-reaktivním proteinem prokázat prognostický význam elevace ischemií modifikovaného albuminu ve vztahu k výskytu akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody a k mortalitě. Za hlavní sledovaný parametr byla považována opakovaná revaskularizace intervenovaného úseku (TLR).

## 2. Úvod

Kardiovaskulární choroby jsou v současné době v ekonomicky vyspělých zemích příčinou více než poloviny všech úmrtí. Počátek tohoto „epidemického“ výskytu kardiovaskulárních onemocnění, a především ischemické choroby srdeční (ICHS), se datuje do druhé poloviny dvacátého století. Zhruba od roku 1991 můžeme pozorovat ve vyspělém světě postupný pokles úmrtnosti na onemocnění srdce a cév. Tento pokles mortality je důsledkem primární prevence i výsledkem komplexní léčby.

Snad nejvíce je patrný pokrok v léčbě ischemické choroby srdeční na poli intervenční kardiologie. Perkutánní koronární intervence se vedle farmakoterapie a chirurgické revaskularizace stala nedílnou součástí léčebných možností, které současná medicína nemocným s ischemickou chorobou srdeční nabízí. Česká republika se během posledních 12 let přesunula z jednoho z posledních míst v Evropě mezi 10 nejvýkonnějších států co do počtu intervenčních koronárních výkonů na jeden milion obyvatel

Velkým přínosem pro intervenční kardiologii pak bylo rozšíření používání koronárních stentů do denní praxe, což dává intervenčnímu kardiologovi do rukou metodu použitelnou v případech eventuální komplikace PTCA a umožnilo řešit postižení koronárních tepen, která byla dříve pro tutu metodu kontraindikovaná. Hlavním přínosem zavedení implantace koronárních stentů je však snížení výskytu nejzávažnější komplikace – restenózy zhruba o polovinu (*Fischman 1994, Serruys 1994, Serruys 1998*). Předpokládá se, že hlavní podíl na vzniku většiny komplikací zřejmě nese větší nebo menší poškození cévní stěny, ke kterému při insuflaci balónku při PCI často dochází, a které stojí na počátku patologicko-fyziologického procesu končícího v časně fázi disekcí nebo úplným uzávěrem intervenované cévy, v delším časovém odstupu restenózou v místě intervence. Výskyt pozdních restenóz by pak měly zcela zásadně snížit léky potahované stenty (drug-eluting stents).

## 3. Teoretická východiska práce

### 3.1. Prognóza nemocných s ICHS

Kromě určení přesné diagnózy a následného stanovení správného postupu léčby bychom měli být schopni informovat nemocného s ischemickou chorobou srdeční rovněž o jeho prognóze. Základem musí být vždy přísné ovlivnění klasických rizikových faktorů aterosklerózy. Pokud chceme správně posuzovat prognózu nemocných s ischemickou chorobou srdeční, je třeba si uvědomit, že se jedná o značně heterogenní skupinu nemocných.

Patří sem jak nemocní s akutními formami ischemické choroby srdeční, tak i s chronickými formami ICHS. Může se jednat o zcela izolovanou epizodu projevu ICHS a prognóza těchto nemocných z hlediska kardiovaskulárních onemocnění při vhodné léčbě bude téměř srovnatelná s prognózou ostatní populace. U jiných nemocných se naopak může jednat o terminální projevy ICHS se všemi nepříznivými důsledky.

Do skupiny nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční, kterých se tato práce týká, jsou řazeni pacienti s chronickými intermitentními epizodami ischemie myokardu provázenými stenokardiemi (anginózními záchvaty) nebo jejich ekvivalenty. Roční úmrtnost pacientů v této skupině se pohybuje mezi 1,6 a 3,2 % a výskyt infarktu myokardu nebo úmrtí je mezi 3 a 4,6 %. Největším rizikem pro nemocné s chronickou formou ICHS je progresse aterosklerózy a vznik akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo náhlé srdeční smrti (*Aschermann 2004*). Jedním z hlavních faktorů, které výrazně ovlivňují prognózu těchto nemocných, je rozsah postižení koronárního řečiště, funkce levé komory a možnost event. revaskularizace myokardu. Průměrná roční mortalita nemocných s postižením jedné věnčité tepny je 2 %, u nemocných s postižením dvou věnčitých tepen 2 až 4 %, při postižení všech tří věnčitých tepen 4 až 8 %. Roční mortalita nemocných s postižením kmene levé věnčité tepny je vysoká a odhaduje se na 6 až 14 % (*Taylor 2002*). Vedle těchto klinických a morfologických faktorů, které ovlivňují prognózu nemocných s chronickou formou ICHS, existuje i řada biochemických markerů s již prokázaným nebo diskutovaným prognostickým významem. Prognostický význam se má za prokázáný u troponinu I, C-reaktivního proteinu a solubilního CD 40 ligandu, velmi pravděpodobně i u pregnancy-associated plasma protein A.

Prognózu nemocných po elektivních PCI predikují kromě výše zmíněných faktorů i další skutečnosti, jako je např. charakter intervenované léze – kalibr intervenované cévy, délka léze, excentricita, kalcifikace, zakřivení a faktory vztahující se k samotnému výkonu (*Kishi 1997*).

### 3.2. Restenóza po perkutánní koronární intervenci

Nemocní po koronárních intervencích v místě koronární stenózy jsou na rozdíl od neintervenovaných pacientů ohroženi reokluzí či restenózou v místě intervence. U části nemocných, kteří splňují angiografická kritéria restenózy, nedojde k recidivě klinických obtíží. Proto se v současné době častěji efekt intervence definuje potřebou opakované revaskularizace příslušné stenózy nebo cévy (TLR – target lesion revascularization, TVR – target vessel revascularization). Příčina restenózy je multifaktoriální, na jejím procesu se podílí elastický recoil – přirozená reakce elastické tkáně na roztažení způsobující 30-40% redukci lumina tepny po odstranění dilatačního balónku, nadměrná neointimální hyperplazie – což je vlastně přirozený, ale vystupňovaný proces hojení a regenerace poraněné cévy, chronická negativní remodelace tepny, lokální trombus a částečně i progresse samotné aterosklerózy.

Vysoký tlak dilatačního balónku redukuje zúžení arterie zatačením aterosklerotických hmot do stěny cévy, dochází k podélnému a příčnému natažení tepny. Současně však znamená významné postižení cévní stěny. Dochází k postižení endotelu, intimy, ale i ostatních vrstev cévy. Dochází k natržení svrchních vrstev, někdy fisury zasahují do hlubších vrstev, vzácně je narušena zevní integrita cévy. Přiměřená fisurace je ale na druhé straně základní podmínkou úspěšné PTCA. Dochází k disekci intimy různého stupně. Po uvolnění tlaku a odstranění dilatačního balónku nastupuje řada procesů, jejichž cílem je obnovení integrity poškozené cévy.

Při hledání příčin akutních komplikací PCI bylo v mnoha klinických studiích prokázáno, že po části úspěšných perkutánních koronárních intervencí dochází k elevaci markerů myokardiálního postižení. Tato skutečnost je připisována periprocedurálnímu uzavěru boční větve, mikroembolizacím do periferie intervenované cévy či neadekvátnímu

roztažení cévní stěny při nafouknutí balónu (Rodes-Cabau 2001). Detekce tohoto myokardiálního poškození po intervenčních výkonech na koronárních tepnách představuje relativně samostatnou skupinu problémů, neboť poškození cévní stěny a od toho odvozené poškození myokardu je ve většině případů zcela minimální a běžně užívanými diagnostickými postupy obtížně zachytitelné. Je zajímavé, že většinou tyto změny nekorelují se změnami na EKG (Ravkilde 1994). Klinický a prognostický význam těchto nálezů není úplně znám. Jasnější je situace v případech závažnějších komplikace, jakou je např. rozsáhlá disekce intervenované cévy či okluze v místě dilatace. Projevy této události můžeme většinou zachytit jak na EKG, tak i v běžně stanovovaných laboratorních ukazatelích, jakými jsou např. kreatininkináza a její izoenzym MB, troponin T nebo troponin I. U nemocného můžeme zaznamenat i klinické příznaky ischemie. To vše v souvislosti s koronární intervencí nám bohatě splňuje diagnostická kritéria pro infarkt myokardu (Widimský 2002, Van de Werf 2003). Jaké možnosti tedy máme k dispozici při sledování myokardiálního poškození po invazivních výkonech na koronárních cévách? Pokud pomíneme EKG, které je v této situaci velmi málo senzitivní a specifické, zůstávají nám na prvním místě biochemické markery. V literatuře je v této souvislosti popisován záchyt defektů perfuse při zátěžovém (99m)Tc-tetraosmin SPECTu u 17 % pacientů po elektivní PCI s implantací stentu. Výskyt těchto defektů perfuse byl spojen s trendem k vyššímu výskytu restenózy (Rodes-Cabau 2001).

### 3.3. Prevence restenózy po perkutánní koronární intervenci

Cca 50% snížení procenta restenóz eliminací elastického recoilu bylo dosaženo po rozšíření koronárních stentů. Další vývoj směřoval k implantaci stentů vysokými tlaky (10-20 atm) a hledání jejich optimálních vlastností. Neosvědčily se nitinolové, tantalové stenty a stenty pokryté zlatem. Současné konstrukce stentů jsou kompromisem mezi optimální radiální silou, optimálním pokrytím ošetřeného úseku, flexibilitou, crossabilitou, minimálním zkrácením po implantaci a dobrou radioopacitou. Revoluční změnu v intervenční kardiologii představuje užití stentů uvolňujících léky (DES – drug eluting stent), které výrazně snižují rozvoj neointimální proliferace a tím rozvoj restenózy. Přes tento významný pokrok dosahuje výskyt restenózy i při použití stentů uvolňujících paclitaxel či sirolimus 5%, u komplikovaných lézí 9 %.

Další snížení výskytu restenóz by mohlo přinést širší využití metod umožňujících intervenčnímu kardiologovi zkontrolovat výsledek provedené intervence. Kromě FFR (fractional flow reserve) - stanovení frakční průtokové rezervy myokardu, jako ukazatele funkčního stavu, je to především intravaskulární ultrazvuk, který umožňuje detailní kontrolu místa intervence, zvláště pak kontrolu optimálního rozepnutí stentu v cévě (Červinka 2000).

Značné naděje byly vkládány do prevence restenózy brachyterapií (lokálním ozářením), která měla redukovat neointimální hyperplázii. Ve studiích bylo nejčastěji zkoušeno záření gama s iridiem-192 (<sup>192</sup>Ir) v léčbě restenóz. Do největší studie bylo zařazeno 252 pacientů a po šesti měsících byl výskyt in-stent restenózy 21 % ve srovnání s 49,5 % v placebové skupině (Leon 2001). Zkoušeno bylo také použití radioaktivního <sup>90</sup>Sr, <sup>32</sup>P nebo použití záření beta emitujících <sup>55</sup>Co stentů (Štásek 2002, Červinka 2004a). Určitou limitací brachyterapie se ukázal rozvoj restenóz na okrajích intervenovaného úseku (redukce neointimální hyperplázie pouze v těle stentu) a častější výskyt trombóz ve stentu (Červinka 2004b). Popisován je také vyšší výskyt pozdních restenóz daný zřejmě zpomalenou reendotelizací v místě intervence (Costa 1999). Hlavním úskalím brachyterapie ale zůstává její ekonomická a technická náročnost vyplývající z použití radioaktivních materiálů, která po zavedení DES její další uplatnění relativizuje.

Nepotvrdily se také naděje vkládané do celé řady systémově podávaných léků v snížení výskytu restenózy. Zkoušeny byly např. betablokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, ACE inhibitory, kortikosteroidy, antibiotika, inhibitory cytokinů apod.

### 3.4. Biochemické a imunologické markery v kardiologii

V současné době je založena laboratorní diagnostika myokardiálního postižení na stanovení aktivity některých enzymů a některých kontraktálních proteinů, které se dostávají ve větší míře z poškozeného myokardu do krevního oběhu. V minulosti to byla především kreatinkináza CK (izoenzym CK-MB), aspartátaminotransferáza AST a laktátdehydrogenáza LD. Citlivým a především časným ukazatelem svalové nekrózy je vzestup sérového myoglobinu. Dnes k tomu přistupují další kontraktální proteiny, jako troponin T nebo troponin I a dále glykogenfosforyláza, izoenzym BB (*Masopust 1998*). Tyto markery mají schopnost detekovat pouze myokardiální nekrózu a nikoli myokardiální ischemii.

Za určitý přelom v laboratorní diagnostice je pak možno považovat rok 2003, kdy byl k detekci myokardiální ischemie schválen The Albumin-Cobalt Binding (ACB) Test ke stanovení ischemií modifikovaného albuminu. Kromě těchto markerů se v kardiologii těší velké pozornosti i široká plejáda biochemických a imunologických ulazatelů odrážejících aktivitu různých fází zánětu, základního patogenetického mechanismu vedoucího k aterosklerotickému postižení.

#### 3.4.1 Kreatinkináza (CK), izoenzym CK MB, CK MB mass

Kreatinkináza (CK) je běžně stanovovaný enzym při podezření na myogenní lézi. V kosterním svalu je jeho koncentrace přibližně 5x vyšší než v myokardu. Kromě toho se vyskytuje v relativně vysoké koncentraci i v mozkové tkáni, trávicím ústrojí, o něco méně je ho v plicích, děloze a v játrech. Výhodou tohoto enzymu je nízká cena stanovení, nevýhodou nízká senzitivita i specifita. Vzhledem k relativně časnému vzestupu i poklesu je možné stanovením CK MB časně detekovat infarkt po prvním infarktu myokardu.

Kreatinkináza má tři typy izoenzymů tvořených dvěma typy podjednotek – podjednotka M (od „muscle“) a podjednotka B (od „brain“). Jednotlivé izoenzymy jsou tvořeny vždy dimerem podjednotek M nebo B. Pro myokard je typický hybridní izoenzym CK MB, jehož poměrné zastoupení v myokardu je ze všech orgánů nejvyšší. Dnes doporučovaná CK MBmass je kvantitativní hodnota stanovení koncentrace CK MB jako proteinu, které eliminuje zvýšení CK MB při přítomnosti CK BB imunoinhibičním testem.

#### 3.4.2. Troponin T a troponin I

Troponin T (TnT) existuje ve dvou formách – pro myokard a pro kosterní sval, a proto je možné specifické stanovení cTnT pouze z myokardu. Hlavní výhodou tohoto markeru je ve srovnání s kreatinkinázou jeho mnohem vyšší senzitivita a specifita. Dle míry vzestupu troponinu T i troponinu I u nemocných s infarktem myokardu lze usuzovat na velikost myokardiální nekrózy (*Tanaka 1997*). Zvýšení koncentrací srdečních troponinů u nemocných s akutními koronárními syndromy významně vypovídá o prognóze těchto pacientů a je nezávislým prediktorem mortality.

#### 3.4.3. Ischemií modifikovaný albumin

Vyšetření albuminu modifikovaného ischemií (ischemia modified albumin, IMA) měřené vyšetřením vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test, ACB) bylo navrženo jako nový standardní marker tranzitorní ischemie myokardu. Tento marker byl objeven na začátku devadesátých let dvacátého století a v únoru 2003 schválen FDA jako první marker myokardiální ischemie (*Bar-Or 1999, Wu 2003, Dušek 2005*). K vývoji tohoto testu vedl poznatek, že při ischemii dochází u albuminu v cirkulaci ke strukturálním změnám na místě N-terminální části, což má za následek snížení vazebné schopnosti pro tyto kovy. Tento test tedy nepřímě měří schopnost N-terminální části lidského albuminu vázat se na



exogenní kobalt  $\text{Co}^{II}$ . K vzestupu IMA dochází již za několik minut od začátku ischemie a zůstává zvýšený po několik hodin. K návratu k normě dochází za 6 h od ischemie (*Bar-Or 2001*). V některých situacích může být naopak velmi vysoká senzitivita ischemií modifikovaného albuminu nevýhodou – nelze např. podle něj odlišit infarkt myokardu s nekrózou od přechodné ischemie při angině pectoris bez nekrózy myokardu (*Dušek 2005*). Hlavní přínos stanovení IMA je tedy spatřován v diagnostice akutních koronárních syndromů. V klinických studiích byly normální koncentrace IMA u pacientů s akutní bolestí na hrudi prediktorem následných negativních výsledků při stanovení srdečních troponinů a naopak (*Christenson 2001, Wu 2001, Abadie 2005*).

#### 3.4.4. HS C-reaktivní protein

CRP se vyskytuje v séru i za fyziologických podmínek – u dospělých jedinců průměrně 1,3 mg/l s variačním rozpětím 0,068-8,2 mg/l. Za patologických stavů však koncentrace CRP v séru může stoupnout až tisíckrát. CRP je dominující protein akutní fáze. Jeho vzestup po navození reakce akutní fáze (infekční noxa, chirurgický výkon, infarkt myokardu) je velmi rychlý (6-8 h), maxima dosahuje za 24-48 h a normalizace nastává během 4 dnů (nejsou-li přidruženy komplikace). V současnosti zažívá CRP renesanci zejména se zjištěním, že hodnoty nad 2-3 mg/l lze pokládat za prediktivní ukazatele pozdější koronární příhody u nemocných s anginou pectoris.

Možná vysvětlení působení CRP jako nepříznivého kardiovaskulárního rizikového faktoru jsou (*Lagrand 1999*):

1. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu a závažnosti aterosklerózy
2. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu ischemie myokardu
3. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu nekrózy myokardu
4. CRP odráží množství a aktivitu cirkulujících prozánětlivých mediátorů (TNF, IL 1, IL 6)
5. CRP odráží zánět koronárních tepen způsobený patogenním agens

Protože se pro tyto účely pohybujeme v hodnotách CRP v oblasti normálních hodnot, je nezbytné použít soupravy na vysoce citlivé (ultrasenzitivní) stanovení CRP v rozsahu hodnot 0,1-20 mg/l. V tomto případě pak mluvíme o stanovení vysoce citlivého (high sensitivity) CRP (HSCRP).

#### 3.5. Humorální změny po perkutánní koronární intervenci

Po PCI bez implantace stentu je popisován vzestup CK MB u 0-26 % nemocných (*Abbas 1996, Kizer 2003*) a u 0-3,4 % nemocných po implantaci stentu (*Ohnushi 1998*). V této souvislosti je udávána horší prognóza u nemocných se vzestupem CK MB po koronární intervenci ve srovnání s nemocnými bez tohoto vzestupu (*Harrington 1995, Attali 1998, Cantor 2002, Jeremias 2002*), jiní autoři tuto skutečnost však zpochybňují (*Kizer 2003*). U zcela nekomplikovaných výkonů s hladkým průběhem nebylo pozorováno zvýšení těchto parametrů (*Genser 1997*). Po diagnostické koronarografii k vzestupu kreatinínázy ani jejího izoenzymu nedochází (*Abbas 1996*).

U troponinu T je jeho zvýšená hodnota zachycena u 0-37 % pacientů po implantaci stentu (*La Vecchia 1996, Shiu 1998*) a u 0-28 %, vzácně až u 41 % pacientů po PCI bez implantace stentu (*Ravkilde 1994, Abbas 1996, La Vecchia 1996, Shyu 1998, Johansen 1998, Ohnushi 1998*). Obecně z těchto prací vyplývá, že po implantaci stentu je vzestup troponinu T zachycen takřka 2x častěji než po PCI bez implantace stentu. U zcela nekomplikovaných výkonů na jedné cévě s hladkým průběhem nebylo pozorováno zvýšení těchto parametrů (*Genser 1997*). Zda má vzestup troponinu po úspěšné elektivní perkutánní intervenci u nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční nějaký význam, není dle literatury jasné.

Je popisováno, že k elevaci hladiny ischemií modifikovaného albuminu dochází při proloupané ischemii po perkutánních koronárních intervencích (PCI), naopak po koronarografii bez intervence k vzestupu IMA nedochází. Je popisováno, že koncentrace IMA přímo odráží počet insuflací balónku, tlak při insuflaci a trvání insuflace při koronární angioplastice (Quiles 2003), jiní autoři však toto pozorování nepotvrzují (Sinha 2003).

Po elektivní koronární angioplastice je popisován tří až šestinásobný vzestup C-reaktivního proteinu oproti výchozí hodnotě (Gogo 2005). Po samotné koronarografii bez koronární intervence nebyly zaznamenány signifikantní změny CRP. V mnoha pracích je popisován prognostický význam vzestupu CRP po provedení koronární intervence (Walter 2001, Hoshida 2004).

Bylo sledováno zda také zvýšená hodnota CRP před výkonem má pro nemocné podstupující PCI nějaký význam. Někteří autoři popisují u nemocných ze vstupně vyšší hodnotou CRP vyšší riziko restenózy (Walter 2001). Jiní autoři však vztah mezi hodnotami CRP před výkonem u nemocných se stabilní anginou pectoris a výskytem restenózy neprokázali (Gomma 2004, Dibra 2005).

## 4. Metodika práce

### 4.1. Charakteristika sledovaného souboru pacientů

Vzorky séra byly získány od 60 pacientů, 51 mužů a 9 žen ve věku 41-74 let s ischemickou chorobou srdeční - stabilní anginou pectoris, kteří podstoupili elektivní perkutánní koronární intervenci. Nejčastěji se u nemocných vyskytovalo poškození 2 cév a nejméně časté poškození 3 cév. Průměrná ejekční frakce sledovaných pacientů byla  $55 \pm 14$  %. Do sledování byli zařazeni pouze pacienti s angiograficky úspěšnou PCI (definována jako reziduální stenóza < 20 % v místě intervence). Byli zařazeni pacienti bez rozdílu, zda byl či nebyl implantován koronární stent. Rozhodnutí, zda provést implantaci stentu nebo ne, bylo ponecháno na intervenčním kardiologovi. Zařazování byli pouze nemocní, u kterých byla intervenována pouze 1 céva, nikomu ze sledovaných nemocných nebyl implantován více než jeden koronární stent. Do sledovaného souboru nemocných nebyli zařazeni nemocní s preexistující elevací dusíkatých katabolitů jakékoli etiologie, známkami probíhajícího závažného onemocnění (jakýkoli infekci, systémová onemocnění pojiva apod.), dále nemocní, kteří v posledním měsíci prodělali chirurgickou či perkutánní revaskularizaci věnčitých tepen, akutní infarkt myokardu nebo byli hospitalizováni pro syndrom nestabilní anginy pectoris, nemocní užívající kortikosteroidy nebo imunosupresiva. Nebyli zařazeni nemocní se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin či symptomatickým cerebrovaskulárním poškozením. Nebyli zařazováni také pacienti se známou malignitou nebo jaterní cirhózou. Všichni nemocní měli hodnotu sérového albuminu ve fyziologickém rozpětí.

Všichni zařazení nemocní podepsali po podrobném vysvětlení protokolu studie informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí FN a LFUK Hradec Králové.

### 4.2. Provedené výkony

U všech nemocných byla intervenována pouze 1 céva. Nejčastěji intervenovanou cévou byl ramus interventrikularis anterior (RIA) levé věnčité tepny ve 25 případech, pravá věnčitá tepna (ACD) byla intervenována 20x, ramus circumflexus (RC) levé věnčité tepny byl intervenován 12x a 1x byl intervenován ramus intermedius. 1x byla intervenována anastomosa LIMA-RIA a 1x žilní štěp na ACD.

V 43 případech byl během intervence implantován koronární stent, v 17 případech se jednalo o prostou balónovou dilataci intervenované cévy. Ve skupině stentovaných pacientů byl 6 nemocným implantován iradiovaný stent ( $41 \mu\text{Ci} \pm 1,2 \mu\text{Ci} = 1520 \text{ kBq} \pm 44 \text{ kBq}$ , beta-emitting  $^{55}\text{Co}$  stenty).

Všechny provedené intervence u sledovaných pacientů byly úspěšné, ani v jednom případě nedošlo k periprocedurálnímu uzávěru intervenované cévy ani její větší boční větve a ve všech intervenovaných cévách byl na konci výkonu angiograficky patrný normální tok (TIMI flow III). V průběhu 12 (20 %) intervencí byla patrna v místě balónové dilatace disekce. Jednalo se o disekce třídy A-D (TIMI III flow), nevyskytla se disekce třídy E a F (The National Heart, Lung and Blood Institute classification system for coronary dissection). Všechny angiograficky patrné disekce byly ošetřeny implantací stentu.

Medián insuflačních tlaků je 14 atm (6 - 20 atm). Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi insuflačními tlaky u nemocných i s následnou TLR - 14 atm (6 - 18 atm) a bez ní - 14 atm (8 - 20 atm),  $p = 0,09$ . Nebyl statisticky významný rozdíl mezi insuflačními tlaky u klasických stentů a iradiovaných stentů ( $p = 0,64$ ).

Průměrný celkový insuflační čas během koronární intervence byl 120 s (35 – 177 s). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi celkovým insuflačním časem u nemocných s následnou TLR 64 s (30 – 173 s) a bez ní 107,5 s (39 – 180 s),  $p = 0,59$ . Nebyl statisticky významný rozdíl mezi insuflačními časy u klasických stentů a iradiovaných stentů ( $p = 0,16$ ).

### 4.3. Způsob odběru a zpracování vzorků

První odběr krve byl proveden ráno v den výkonu současně s dalšími standardními laboratorními odběry před plánovanou PCI z povrchové žíly v oblasti předloktí. Další odběry byly provedeny za 2, 12 a 24 h po ukončení koronární intervence. Odebráno bylo vždy 10 ml krve, která byla okamžitě zcentrifugována v biochemické laboratoři II. interní kliniky FN Hradec Králové, která je součástí Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové. Plazma z odebraného vzorku byla rozdělena na 2 dávky a následně zamrazena na teplotu  $-70^{\circ}\text{C}$ . V tomto stavu byly vzorky uchovávány do dalšího zpracování.

### 4.4. Další sledování pacientů

Nemocní byli obvykle propouštěni do domácího léčení druhý až třetí den po výkonu s doporučením kontroly pravého třísla u praktického lékaře do 3 dnů po propuštění a sledování event. nežádoucích účinků ticlopidinu. Další kontroly nemocných probíhaly v kardiologické poradně II. a později I. interní kliniky FN Hradec Králové v šestiměsíčních intervalech. Při každé kontrole byla odebrána anamnéza a provedeno fyzikální vyšetření, kontrolní EKG a zátěžové EKG vyšetření. Pokud došlo ke změně klinického stavu a/nebo bylo pozitivní zátěžové EKG vyšetření, byla ve všech případech provedena rekoronarografie. Doba sledování byla ve srovnání s pracemi jiných autorů obdobného zaměření vyjimečně dlouhá – téměř 4 roky. Medián doby, po kterou byli nemocní sledováni, je 46 (43 – 50) měsíců. Hlavním sledovaným parametrem byla event. nutnost opakované intervence ošetřeného úseku cévy (TLR).

### 4.5. Hodnocené parametry

U sledovaných nemocných byla hodnocena anamnestická data (věk, základní rizikové faktory ICHS, předchozí endovaskulární nebo chirurgická revaskularizace myokardu, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo ICHDK v anamnéze), dále rozsah a charakter postižení věnčitých tepen.

Z laboratorních parametrů byly hodnoceny výsledky stanovení ALT, AST, CK, CK MB, troponinu T, HSCRP před a po intervenci a ischemií modifikovaného albuminu po provedení koronární intervence a jejich event. vztah k anamnestickým a klinickým datům a technickým parametrům PCI a jejich event. prognostický význam. V případě ischemií modifikovaného albuminu, byla analyzována výše jeho vzestupu, která již má prediktivní význam pro TLR, a která ještě ne.

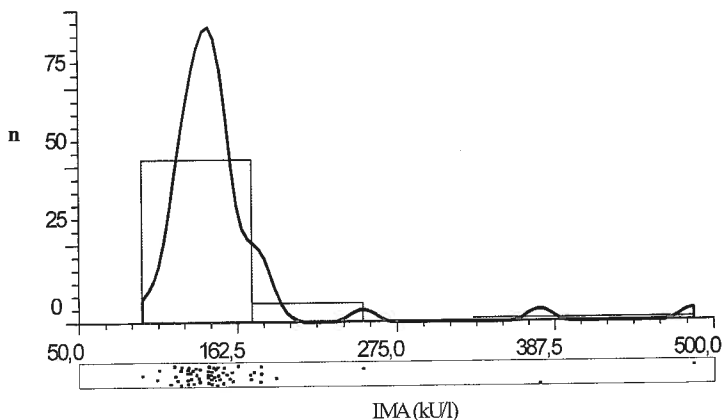
Byly sledovány technické parametry intervence – úspěšnost, periprocedurální komplikace (uzávěr intervenované cévy, uzávěr boční větve, disekce intervenované cévy), charakter intervence (balónová dilatace, implantace stentu, implantace iradiovaného stentu), insuflační tlak a insuflační čas. Pro další hodnocení byli nemocní rozděleni do skupin s nižšími insuflačními tlaky během intervence ( $< 14 \text{ atm}$ ) – 26 (43 %) nemocných a s vyššími insuflačními tlaky během intervence ( $\geq 14 \text{ atm}$ ) – 34 (57 %) nemocných a na skupinu nemocných s kratším insuflačním časem balónu během intervence ( $< 90 \text{ s}$ ) – 32 (53 %) nemocných a delším insuflačním časem balónu během intervence ( $\geq 90 \text{ s}$ ) – 28 (47 %) nemocných.

V průběhu dlouhodobého klinického sledování byla hodnocena nutnost a důvody a počet event. rekonarografie, výskyt recidivy syndromu nestabilní anginy pectoris, minimální myokardiální léze, akutního infarktu myokardu ať již s elevacemi ST úseků či bez nich, cévní mozkové příhody a mortalita. Za hlavní hodnocený parametr byla považována opakovaná revaskularizace intervenovaného úseku.

## 5. Dosažené výsledky

### 5.1. Výsledky hodnocení ischemií modifikovaného albuminu

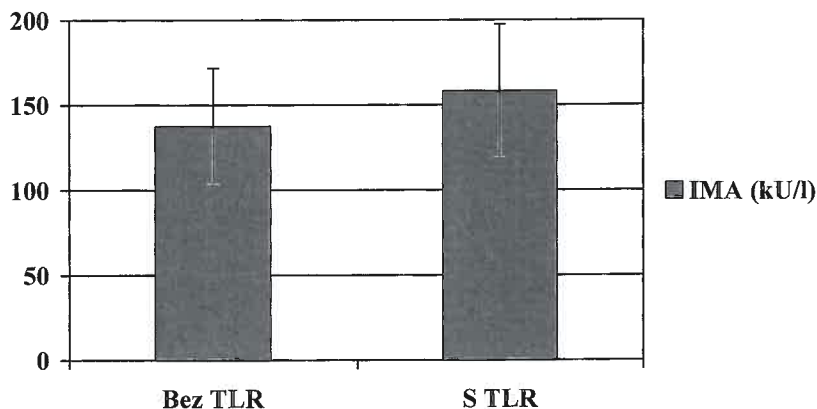
U všech nemocných došlo k elevaci hladiny ischemií modifikovaného albuminu nad horní hranici normy. Medián hodnot IMA byl 2 h po výkonu 142 kU/l (95 % interval spolehlivosti 137,7 – 167,8 kU/l). Obr. 1 ukazuje histogram hodnot IMA ve sledovaném souboru nemocných.



**Obr. 1** Histogram hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) ve sledovaném souboru nemocných ( $n = 60$ )

Medián hodnot IMA u pacientů bez nutnosti následné TLR byl 137,3 kU/l (95% interval spolehlivosti 130,6 – 154,3 kU/l) a u pacientů s nutností TLR 157,9 kU/l (95%

interval spolehlivosti 134,2 – 239,1 kU/l). Rozdíl dosahoval statistické významnosti,  $p = 0,0002$  (obr. 2).



**Obr. 2** Medián hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u nemocných s a bez nutnosti následné TLR (n = 60)

$p=0,0002$

Hodnota IMA byla také statisticky významně vyšší u pacientů s periprocedurální disekcí intervenované cévy (medián = 147,6 kU/l) ve srovnání s pacienty bez této komplikace (medián = 141,1 kU/l,  $p = 0,035$ ). Statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny při porovnání hodnot IMA u pacientů s implantovaným stentem (medián = 143,7 kU/l) a bez implantovaného stentu (medián = 141,3 kU/l,  $p = 0,93$ ), mezi nemocnými s klasickým stentem (medián = 143,7 kU/l) a iradiovaným stentem (medián = 135,0 kU/l,  $p = 0,64$ ). Stejně tak nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě IMA mezi nemocnými s vysokými (medián = 143,6 kU/l) a nízkými insuflačními tlaky (medián = 141,6 kU/l,  $p = 0,52$ ) a mezi nemocnými s kratším (medián = 141,5 kU/l) a delším insuflačním časem (medián = 143,6 kU/l,  $p = 0,18$ ) (Tab. 1).

**Tab. 1** Hodnoty IMA (medián) v závislosti na proměnných provedené intervence a výskytu TLR (kU/l) (n = 60) (TLR = target lesion revascularisation)

<b>Se stentem</b> 143,7	<b>Bez stentu</b> 141,3	$p = 0,93$
<b>Iradiovaný stent</b> 135,0	<b>Bare metal stent</b> 143,7	$p = 0,64$
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm</b> 141,6	<b>Insuflační tlak <math>\geq</math> 14 atm</b> 143,6	$p = 0,52$
<b>Insuflační čas &lt; 90 s</b> 141,5	<b>Insuflační čas <math>\geq</math> 90 s</b> 143,6	$p = 0,18$

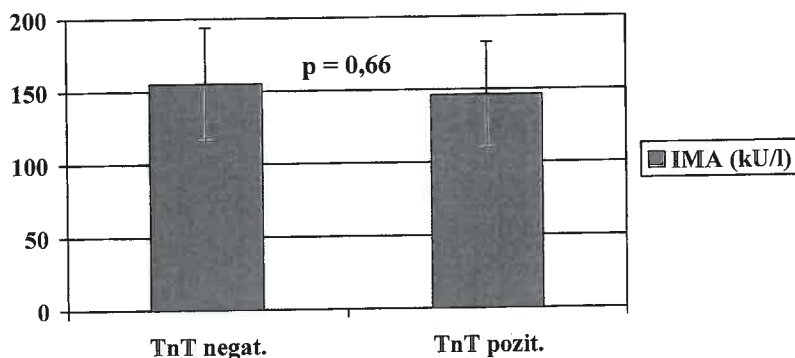
Periprocedurální disekce + 147,6	Periprocedurální disekce - 141,1	p = 0,035
TLR + 157,9	TLR - 137,3	p = 0,0002

Byla sledována také závislost hodnot ischemií modifikovaného albuminu na základních rizikových faktorech ICHS a ani zde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Tyto výsledky jsou shrnuty v tab. 2. Hodnoty IMA se také statisticky významně nelišily u nemocných bez a s anamnézou infarktu myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou.

**Tab. 2** Hodnoty ischemií modifikovaného albuminu IMA (medián) u nemocných s přítomností a bez přítomnosti základních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (n=60)

Rizikový faktor	Přítomen	Nepřítomen	P
Kouření	143,9 kU/l	141,3 kU/l	0,38
Hypercholesterolemie	143,8 kU/l	137,6 kU/l	0,34
Arteriální hypertenze	143,8 kU/l	141,3 kU/l	0,89
Diabetes mellitus	142,9 kU/l	142,4 kU/l	0,75

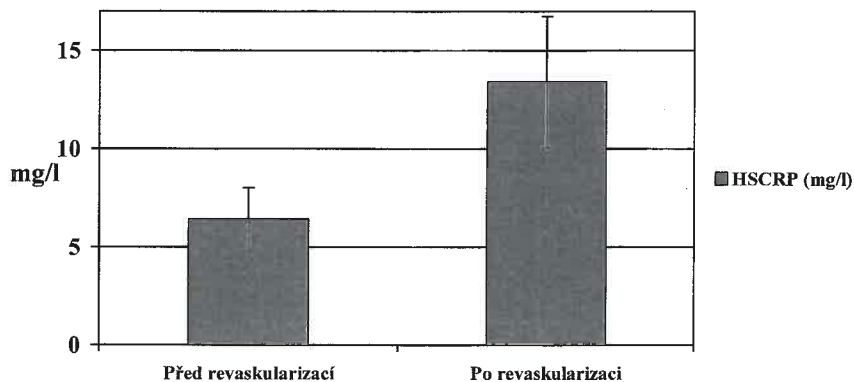
Sledovali jsme také, zda nemocní s elevací troponinu T po PCI měli ve srovnání s nemocnými bez jeho vzestupu vyšší hodnotu ischemií modifikovaného albuminu. Podle našeho zjištění nebyl mezi hodnotami IMA u nemocných s elevací troponinu T po výkonu a bez ní statisticky významný rozdíl (obr. 3).



**Obr. 3** Hodnoty ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u nemocných s postprocedurální elevací troponinu T (TnT) a bez ní (n = 60)

## 5.2. Výsledky hodnocení HSCRP

V případě HS C-reaktivního proteinu byl zjištěn statisticky významný rozdíl v jeho průměrné hodnotě před a po revaskularizaci (6,4 mg/l vs. 13,4 mg/l,  $p < 0,001$ ) jak to ukazuje obr. 4.



**Obr. 4** High sensitivity C reaktivní protein (HSCRP) před a po revaskularizaci (n = 60)

Statisticky významný rozdíl v hodnotě HSCRP po revaskularizaci nebyl již zjištěn mezi skupinou nemocných s periprocedurální disekcí intervenované tepny a bez této komplikace (13,2 mg/l vs. 13,5 mg/l,  $p = 0,26$ ), skupinou pacientů, kterým byl implantován koronární stent a kterým nebyl (13,2 mg/l vs. 14,2 mg/l,  $p = 0,97$ ), mezi nemocnými s iradiovaným a klasickým stentem (17,1 mg/l vs. 12,5 mg/l,  $p = 0,97$ ). Žádné statisticky významné rozdíly v hodnotě HSCRP nebyly také zjištěny mezi nemocnými s vysokými a nízkými insuflačními tlaky (13,0 mg/l vs. 13,9 mg/l,  $p = 0,40$ ), s insuflačním časem  $< 90$  s a  $\geq 90$  s (12,2 mg/l vs. 14,8 mg/l,  $p = 0,25$ ).

### 5.3. Výsledky hodnocení markerů myokardiální nekrózy

Sérové hladiny CK, CK MB a troponinu T před intervencí se pohybovaly u všech nemocných ve fyziologickém rozmezí. Po PCI nedošlo k elevaci CK ani CK MB nad horní hranici normy ani u jednoho pacienta. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly CK z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu a bez stentu ( $1,38 \pm 1,10$   $\mu\text{kat/l}$  v.s.  $1,55 \pm 1,14$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,85$ ), s iradiovaným stentem a klasickým bare metal stentem ( $1,10 \pm 0,66$   $\mu\text{kat/l}$  v.s.  $1,42 \pm 1,15$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,38$ ), s insuflačním tlakem  $< 14$  atm a  $\geq 14$  atm ( $1,46 \pm 1,05$   $\mu\text{kat/l}$  vs.  $1,40 \pm 1,20$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,53$ ), s insuflačním časem  $< 90$  s a  $\geq 90$  s ( $1,66 \pm 1,42$   $\mu\text{kat/l}$  vs.  $1,15 \pm 0,58$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,10$ ), s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní ( $1,80 \pm 1,32$   $\mu\text{kat/l}$  vs.  $1,34 \pm 1,09$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,06$ ), s následnou TLR  $1,41 \pm 1,24$   $\mu\text{kat/l}$  a bez ní ( $1,43 \pm 1,10$   $\mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,61$ ).

Analýzou hodnot **CK MB** také nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi hladinou před a po intervenci ( $0,21 \pm 0,16 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,13 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,96$ ), z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu a bez stentu ( $0,20 \pm 0,10 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,27 \pm 0,18 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,24$ ), s insuflačním tlakem  $< 14 \text{ atm}$  a  $\geq 14 \text{ atm}$  ( $0,24 \pm 0,15 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,19 \pm 0,11 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,12$ ), s insuflačním časem  $< 90 \text{ s}$  a  $\geq 90 \text{ s}$  ( $0,22 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,12 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,96$ ), s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní ( $0,22 \pm 0,16 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,21$ ), s následnou TLR ( $0,19 \pm 0,10 \mu\text{kat/l}$ ) a bez ní ( $0,22 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,35$ ). U nemocných, kterým byl implantován iradiovaný stent byly hodnoty CK MB po výkonu statisticky významně nižší  $0,12 \mu\text{kat/l}$  ( $0,12 - 0,16 \mu\text{kat/l}$ ) než u nemocných, kterým byl implantován klasický bare metal stent  $0,17 \mu\text{kat/l}$  ( $0,14 - 0,25 \mu\text{kat/l}$ ),  $p = 0,03$ .

K elevaci **troponinu T** nad  $0,01 \text{ ng/ml}$  došlo v odběru provedeném 12 h po intervenci u 14 nemocných (23%) ( $p < 0,001$ ). Medián hodnot troponinu T u nemocných s jeho elevací byl  $0,06 \text{ ng/ml}$  ( $0,03 - 0,26 \text{ ng/ml}$ ). Ke zvýšení troponinu T došlo statisticky významně častěji u pacientů s periprocedurální disekcí (6 ze 12) ve srovnání s pacienty bez této komplikace (8 z 48,  $p = 0,01$ ). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vzestupu troponinu T u nemocných s následnou revaskularizací a bez ní ( $p = 0,85$ ). Troponin T nebyl statisticky významně častěji pozitivní u nemocných s implantací stentu (10 ze 43) ve srovnání s pacienty bez implantovaného stentu (4 ze 17,  $p = 0,98$ ), u nemocných s vyššími insuflačními tlaky (6 z 34) ve srovnání s nemocnými s nižšími insuflačními tlaky (8 z 26,  $p = 0,23$ ) a u nemocných z delšími insuflačními časy (8 z 32) ve srovnání s nemocnými s kratšími insuflačními časy (6 z 28,  $p = 0,74$ ).

## **5.4. Dlouhodobé sledování pacientů**

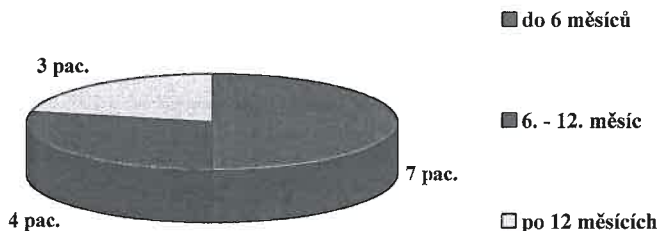
### **5.4.1. Kontrolní koronarografie**

Kontrolní koronarografie byla provedena v dalším průběhu celkem u 28 (47 %) pacientů. U 10 (16 %) nemocných se jednalo o plánovaný výkon – 4x (7 %) jako kontrolní vyšetření po implantaci iradiovaného stentu a 6x (10 %) k dokončení revaskularizace výkonem na další cévě. U žádného z těchto nemocných nebyla zjištěna restenóza dříve intervenovaného úseku cévy. U 18 (30 %) pacientů byla provedena rekoronarografie pro recidivu anginosních obtíží.

### **5.4.2. Restenóza intervenovaného úseku**

Restenóza intervenovaného úseku věnčité tepny byla zjištěna u 14 (23 %) nemocných. Při retrospektivním zhodnocení nebyl zaznamenán ve skupině nemocných s restenózou intervenovaného úseku vyšší výskyt periprocedurální disekce ( $p = 0,51$ ) v průběhu prvotní intervence. Časově se restenóza vyskytla u 7 nemocných do 6 měsíců po intervenci, mezi 6. a 12. měsícem byla restenóza zjištěna u 4 nemocných a po více než 12 měsících u 3 pacientů (obr. 5). Restenóza byla tedy u plně poloviny nemocných zjištěna po více než 6 měsících od PCI. Restenóza intervenovaného úseku byla u 10 nemocných řešena opakovanou PCI, která byla u všech nemocných úspěšná, 4 nemocní byli řešeni chirurgickou revaskularizací (ve všech případech LIMA-RIA. Opakovaná revaskularizace intervenované cévy (TLR) proběhla tedy u všech 14 (23%) pacientů s restenózou.





**Obr. 5** Časové rozložení výskytu restenózy (n = 14)

Častější výskyt TLR byl ve skupině nemocných, kterým nebyl implantován stent a léze byla ošetřena prostou balónovou dilatací, ve srovnání se skupinou s implantovaným stentem, ale tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti ( $p = 0,16$ ). Statisticky významný rozdíl byl ale zjištěn mezi nemocnými s **iradioným stentem**, kde jsme zaznamenali TLR u 50 % nemocných, ve srovnání s nemocnými s klasickým „bare metal“ stentem – TLR u 3 z 37 (8 %) nemocných ( $p = 0,006$ ).

Častější výskyt TLR nebyl zaznamenán ani mezi **kuřáky** ve srovnání s nekuřáky ( $p = 0,48$ ), nemocnými s **hypercholesterolemií** a bez ní ( $p = 0,98$ ), **hypertoniky** a normotoniky ( $p = 0,11$ ), **diabetiky** a nediabetiky ( $p = 0,72$ ), nemocnými s **anamnézou proběhlého infarktu myokardu** či bez ní ( $p = 0,76$ ), nemocnými s **předchozí PCI** a bez ní (0,48) či s event. **předchozí chirurgickou revaskularizací** ( $p = 0,98$ ), nemocnými s **anamnézou ICHDK** a bez ní ( $p = 0,19$ ), nemocnými s **anamnézou iktu** a bez ní ( $p = 0,98$ ) a konečně ani u nemocných s **pozitivní rodinnou anamnézou** a bez ní ( $p = 0,98$ ). Vyšší výskyt TLR nebyl zjištěn ani ve skupině nemocných s **periprocedurální disekcí intervenované tepny** ve srovnání se skupinou nemocných bez této komplikace ( $p = 0,98$ ). Nebyl prokázán rozdílný **věk** nemocných ve skupině s TLR a bez ní ( $p = 0,24$ ).

#### 5.4.3. Morbidita a mortalita během dlouhodobého sledování

Všichni nemocní byli po výkonu dlouhodobě pravidelně ambulantně kontrolováni. Medián doby, po kterou byli nemocní ve sledovaném souboru kontrolováni je 46 měsíců. U žádného z pacientů se během sledování nevykytla cévní mozková příhoda. V průběhu sledování zemřeli 2 nemocní (3,3 %) – jeden na tromboembolickou nemoc a příčinou smrti druhého pacienta byla terminální fáze srdečního selhání.

### 5.5. Prognostický význam hodnocených markerů

#### 5.5.1. Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu

Hlubší analýze byly podrobeny hodnoty ischemií modifikovaného albuminu ve vztahu k pozdější restenóze. Bylo hodnoceno, od jaké výše predikuje vzestup IMA následnou TLR. Takovou hodnotou se ukázalo 130 kU/l, od které došlo k již statisticky významnému ( $p = 0,03$ ) vzestupu výskytu restenózy ve srovnání s pacienty s ne tak výraznou elevací IMA (tab. 3). Hodnocení hladiny IMA vykazovalo ve vztahu k TLR vysokou senzitivitu – pro hodnoty nad 120 kU/l to bylo 100 %, pro hodnoty od 120 do 140 kU/l pak 93 % při specifitě 39 %

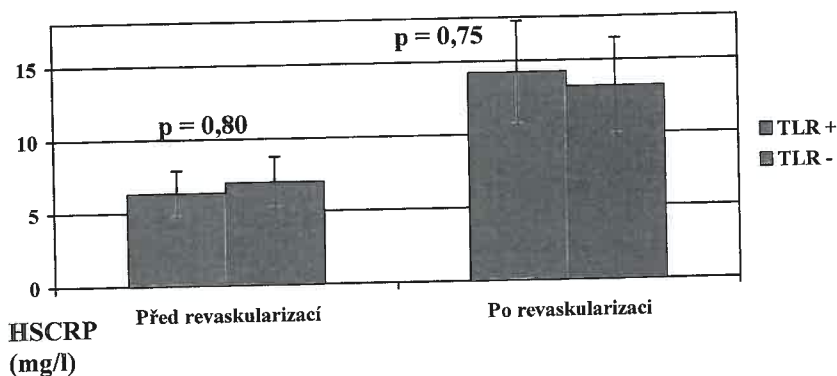
pro IMA > 130 kU/l a 54% pro hodnoty > 140 kU/l a vysokou negativní prediktivní hodnotu – pro hodnoty IMA > 130 kU/l to bylo 95%.

**Tab. 3** Hodnota ischemií modifikovaného albuminu (IMA) po perkutánní koronární intervenci (PCI) a stoupající hladina významnosti ve vztahu k výskytu nutnosti opakované intervence (n = 60)

Hodnota IMA po PCI (kU/l)	P
≥ 120	0,18
≥ 125	0,42
≥ 130	0,03
≥ 140	0,002
≥ 150	0,0003

### 5.6.2. Prognostický význam HSCRP a markerů myokardiální nekrózy

Jak již bylo uvedeno v kapitolách výsledků týkajících se jednotlivých markerů, nezaznamenali jsme vztah mezi zvýšením troponinu T, CK-MB, CK, AST a ALT a výskytem nutnosti opakovaného ošetření intervenovaného úseku. Stejně tomu bylo i v případě HSCRP – nebyl zjištěn vztah mezi výskytem TLR a hodnotami HSCRP jak před intervencí (6,3 mg/l vs. 7,0 mg/l, p = 0,80), tak i po ní (14,2 mg/l vs. 13,2 mg/l, p = 0,75) (obr. 6).



**Obr. 6** High sensitivity C reaktivní protein (HSCRP) před a po revaskularizaci u nemocných s target lesion revascularisation (TLR) a bez ní (n = 60)

## 6. Diskuse

Ve srovnání s publikovanými sděleními tohoto charakteru s dobou sledování obvykle do 6 měsíců, je naše práce ojedinělá svým velmi dlouhým sledovacím obdobím (46 měsíců).

Šestiměsíční období zachytí zřejmě větší část restenóz po implantaci klasického bare metal stentu, ale již nemůže zachytit ne úplně zanedbatelnou skupinu pozdních restenóz, které se i v této skupině nemocných vyskytují a kterých výrazně přibýlo se zavedením iradiovaných stentů a případně drug eluting stentů. Během téměř čtyřletého sledování bylo pro recidivu obtíží koronarografováno 30 % nemocných. Restenóza v místě předchozí intervence s nutností jejího opakování byla na základě kontrolní koronarografie pro recidivu anginózních bolestí zjištěna u 23 % pacientů, což odpovídá v současné době udávaným hodnotám. Ve skupině nemocných s restenózou jsme nezaznamenali vyšší výskyt rizikových faktorů, nebyl rozdíl v závislosti na insuflačních časech a tlacích. Přes zřetelný trend k vyššímu výskytu TLR u nemocných bez implantovaného stentu ve srovnání s pacienty s PCI s implantací stentu tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti. Tato skutečnost odporuje známým údajům, že implantace stentu snižuje riziko restenózy asi o 50 % (*Fischman 1994, Serruys 1994, Serruys 1998*). Kromě relativně nízkého počtu hodnocených pacientů neumožňujícího dosažení statistické významnosti se na této skutečnosti mohl podílet i fakt, že bez stentu zůstali pouze nemocní, kde byl průběh intervence zcela nekomplikovaný a výsledek naprosto optimální a u všech nemocných, kde byla patrná disekce, výsledek byl ne zcela optimální, či se jednalo o složitější lézi, stent implantován byl. Jistě by bylo možno očekávat vyšší výskyt akutních a subakutních okluzí, příp. restenóz u skupiny nemocných s periprocedurální disekcí intervenované cévy, který jsme ale v našem souboru nezaznamenali. Zřejmě je to způsobeno tím, že všechny angiograficky patrné disekce byly ošetřeny implantací stentu a u neokludujících disekcí známou tendencí ke zhojení bez postižení průtoku cévou.

Přestože bylo vyšetření ischemií modifikovaného albuminu měřením vazby albuminokobaltu jako markeru myokardiální ischemie schváleno FDA již v únoru 2003, v literatuře najdeme pouze omezený počet prací zabývajících se jeho využitím. Většina z nich se soustřeďuje na využití IMA u nemocných s bolestí na hrudi (*Christerson 2001, Wu 2001, Bhagavan 2003, Sinha 2004, Roy 2004, Abadie 2005*) a pouze ojedinělé práce se zabývají stanovováním IMA na poli intervenční kardiologie (*Quiles 2003, Sinha 2004, Garrido 2004*). Nepodařilo se mi nalézt žádnou práci hodnotící potenciální prognostický význam tohoto vyšetřovací metodu k průkazu myokardiální ischemie, se kterým by bylo možno výsledky získané při vyšetřování IMA srovnávat. Další výraznou limitací je skutečnost, že především data týkající se IMA v oblasti intervenční kardiologie byla získána na malých souborech nemocných – např. vliv délky insuflace a insuflačního tlaku byly hodnoceny na souborech 19 (*Sinha 2003*) a 34 (*Quiles 2003*) nemocných, navíc se zcela rozdílnými závěry. V tomto směru je naše práce co do počtu zařazených pacientů po Garridově (*Garrido 2004*) práci, který izolovaně hodnotil vliv kolaterál na hladinu IMA po PCI, druhá nejrozsáhlejší.

U všech nemocných v našem souboru došlo po PCI k velmi výrazné elevaci hodnot IMA (medián = 142 kU/l, 95% interval spolehlivosti 137,7 – 167,8 kU/l). Ani jedna ze získaných hodnot se nepohybovala v zóně 85 – 100 kU/l, o které probíhá diskuse, zda se jedná o hodnoty ještě fyziologické nebo již ne. Na relativně vysokém počtu pacientů jsme v rozporu s Quilesem (*Quiles 2003*) a v souladu se Sinhou (*Sinha 2003*) neprokázali vliv délky insuflace a výše insuflačního tlaku na hodnotu IMA po výkonu. Neprokázali jsme také vyšší hodnoty IMA u pacientů s implantací stentu ve srovnání se skupinou nemocných po pouhé balónové dilataci bez implantace stentu, a to přestože by bylo možno teoreticky očekávat vyšší lokální poškození cévy při implantaci stentu než při pouhé dilataci balónem a vyšší ischemické postižení při delších insuflačních časech a vyšších insuflačních tlacích. Můžeme spekulovat, že rozsah lokálního poškození věnčité tepny je více ovlivněn lokálními poměry v místě dilatace (charakter sklerotického plátu, přítomnost kalcifikací, přítomnost odstupů boční větve, přítomností kolaterál apod.) než tím, zda je či není implantován koronární stent, jakým tlakem a po jakou dobu (pomineme-li případy komplikovaných a

protrahovaných intervencí). Zaznamenali jsme statisticky významně vyšší hodnoty IMA u nemocných, u kterých byla během výkonu angiograficky patrná disekce v místě intervence, ale ti nemocní s periprocedurální disekcí neměli vyšší výskyt TLR. Za hlavní zjištění však považujeme průkaz významně vyšších hodnot IMA u nemocných s následnou TLR. Tato obávaná komplikace intervenčních kardiologů byla predikována hodnotou IMA > 130 kU/l – to vše s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou. Tento výsledek byl platný i pokud jsme do hodnocení nezahrnuli pacienty s implantovaným iradiovaným stentem s vyšším výskytem TLR. Při stanovování IMA jsme bohužel byli výrazně limitováni omezenými finančními prostředky – jen cena provedených stanovení dosahovala 120 000 Kč, a proto nebylo možné provést více stanovení v různých časech. Navíc jsme si mohli dovolit provést stanovení pouze na skupině 10 pouze koronarografovaných nemocných, kde byla nová metodika stanovení vyzkoušena. Všichni ti nemocní měli hodnoty IMA v normě, tj. pod 85 kU/l.

Ani u jednoho ze sledovaných nemocných nedošlo po provedení elektivní PCI k vzestupu CK a CK MB a to ani v případě vzniku disekce intervenované cévy jako periprocedurální komplikace. To vcelku odpovídá literárním datům, podle kterých při nekomplikované PCI k vzestupu těchto markerů obvykle nedochází (*Genser 1997*). Absenci postprocedurálního vzestupu CK a CK MB i v případě nemocných s disekcí intervenované cévy snad můžeme vysvětlit skutečností, že se ve všech případech jednalo o neokludující disekci se zachovalým průtokem cévou, která byla ve všech případech ošetřena implantací stentu. Ve shodě s literárními údaji (*Reimers 1997, Shyu 1998, Attali 1998*) můžeme tedy konstatovat, že tyto markery nejsou vzhledem ke své nízké senzitivitě příliš vhodné ke sledování event. komplikací v průběhu koronární intervence a k jejich vzestupu dochází pouze v případě nekrozy myokardu způsobené uzávěrem intervenované cévy nebo její boční větve, významnější distální embolizací, rozsáhlou disekcí nebo „no reflow“ fenoménem.

K elevaci troponinu T po provedené intervenci došlo ve sledovaném souboru u 23 % nemocných, ve všech případech se jednalo o pouze mírnou elevaci (nejvyšší hodnota byla 0,584 ng/ml). Tento výskyt zapadá zhruba do středu širokého rozpětí udávaného literaturou (*Ravkilde 1994, Abbas 1996, La Vecchia 1996, Shyu 1998, Johansen 1998, Ohmushi 1998*). Nebyla potvrzena vyšší četnost vzestupu troponinu T ve skupině stentovaných pacientů ve srovnání s prstou balonovou angioplastikou. Na rozdíl od práce Johansena (*Johansen 1998*) nelze potvrdit ani vliv délky insuflace balónu na četnost postprocedurálního vzestupu TnT. V naší práci byl navíc sledován i event. vliv insuflačního tlaku na vzestup TnT, který také nebyl prokázán. Velmi zajímavé jsou jak literární (*Genser 1997*), tak naše výsledky sledování vzestupu troponinu T ve vztahu k periprocedurálním komplikacím. Obecně je vzestup troponinu T u pacientů s periprocedurální komplikací ve srovnání s pacienty s nekomplikovaným průběhem častější, ale k tomuto vzestupu nedochází zdaleka u všech nemocných, kde je periprocedurální komplikace patrná a naopak pozorujeme pozitivitu troponinu T po výkonu u řady nemocných, u kterých nebyla angiograficky žádná komplikace zachycena. Stejně tak v naší práci byl častější výskyt vzestupu troponinu T ve skupině nemocných s angiograficky patrnou disekcí během výkonu (50 % nemocných), ale současně došlo k vzestupu troponinu T po výkonu u 16 % nemocných, u kterých nebyla angiograficky žádná komplikace patrná. Tomu by odpovídal překvapivě vysoký výskyt suboptimálních výsledků koronárních intervencí zjištěný po zavedení intravaskulárního ultrazvuku do praxe i u nemocných s angiograficky naprosto dokonalým výsledkem. Jako vysvětlení absence vzestupu troponinu T u pacientů s lokální komplikací v místě intervence by se nabízela nízká senzitivita troponinu T pro toto minimální poškození myokardu, což podporuje i skutečnost, že ani u jednoho pacienta s pozitivním troponinem T nedošlo k elevaci méně senzitivní CK a CK MB. Neméně zajímavá je i situace v oblasti event. prediktivní hodnoty elevace troponinu T po PCI pro následný nepříznivý průběh onemocnění. Část autorů toto tvrzení podporuje

(Saadeddin 2002) a část toto nepotvrdila (Attali 1998, Bertichand 1999). Ani naše práce nepotvrzuje vyšší výskyt pozitivivity troponinu T po výkonu u pacientů s následnou TLR. Přestože představuje troponin T v současné době nejsenzitivnější široce využívaný marker myokardiální nekrózy, nejví se pro tento speciální případ „mikrolézi“ jako příliš vhodný.

Po provedené koronární intervenci došlo v našem souboru nemocných ke zhruba dvojnásobnému vzestupu HSCR. Vzestup byl tedy významný, ale ne tak velký jako popisuje ve své práci např. Gogo (Gogo 2005), který udává vzestup až šestnásobný. V našem souboru nemocných jsme nepotvrdili prediktivní hodnotu HSCR pro TLR a to jak v odběru před intervencí, tak ani v odběru po intervenci, tak jak to ve své práci popisuje např. Azar (Azar 1997). Naše výsledky tedy spíše potvrzují závěry Veselky (Veselka 2005), který také neprokázal prediktivní význam HSCR stanovovaného před elektivní PCI u nemocných se stabilní anginou pectoris. Nesetkali jsme se ani, jak by bylo možno očekávat, s vyššími hodnotami HSCR po intervenci u nemocných s periprocedurální disekcí. Snad je to vysvětlitelné omezenou individuální výpovědní hodnotou tohoto markeru, jehož negativní prognostický význam byl prokázán na souborech čítajících stovky až tisíce pacientů, ale u konkrétního vyšetřovaného pacienta je jeho použití omezené.

Zcela ojedinělá, byť relativně malá, je v našem sledovaném souboru skupina 6 nemocných, kterým byl implantován iradiováný koronární stent. Tyto nemocné jsme do našeho souboru záměrně zařadili, neboť máme minimum informací o event. humorální odpovědi na implantaci iradiováného stentu. Dle našich zjištění se tyto nemocní v žádném sledovaném parametru zásadně nelišili od skupiny nemocných s klasickým kovovým stentem. V souladu se současnými znalostmi jsme v této skupině zaznamenali vysoký výskyt pozdní restenózy, což potvrzuje jeden z hlavních důvodů opuštění tohoto způsobu léčby.

## 7. Závěr

V terapii ischemické choroby srdeční představuje perkutánní koronární intervence jednu z nejčastěji užívaných metod a např. u akutního infarktu myokardu s elevací ST úseků představuje hlavní doporučený terapeutický postup. Achillovou patou této metody zůstává výskyt restenózy v místě předchozí intervence. V boji proti nutnosti opakované intervence již jednou ošetřeného úseku věnčité tepny máme zvláště v poslední době k dispozici celou řadu možností. Velkým přínosem by byla znalost toho, u kterého konkrétního pacienta je nutné tyto postupy využít v maximální míře, neboť má velmi vysoké riziko TLR, a o osud kterého nemocného se bát nemusíme. Kromě medicínských výhod by tato znalost měla i nesporně velmi důležité ekonomické konsekvence. Jednu z možných cest otevírají výsledky naší práce:

- jako první prokazujeme prognostický význam vzestupu ischemií modifikovaného albuminu u nemocných po elektivní perkutánní koronární intervenci ve vztahu k nutnosti opakované intervence již jednou ošetřeného úseku věnčité tepny (Dušek 2006). Toto zjištění může být potencováno výhodnou kinetikou ischemií modifikovaného albuminu a relativní snadností a rychlostí jeho stanovení, což nám umožňuje znalost jeho hladiny velmi záhy po koronární intervenci a teoreticky v případě prolouvaných výkonů i v jejich průběhu.
- prokazujeme také statisticky významně vyšší vzestup hladiny IMA u nemocných s periprocedurální disekcí intervenované cévy ve srovnání s nemocnými bez této komplikace.
- neprokázali jsme závislost hodnot IMA po PCI na insuflačním tlaku dilatačního balónu a insuflačním času.
- neprokázali jsme statisticky významný rozdíl hodnot IMA po výkonu mezi nemocnými s přítomností základních rizikových faktorů ICHS a bez nich. Stejně tak jsme nezjistili

statisticky významný rozdíl hodnoty IMA po PCI u nemocných s anamnézou PCI, AKB, ICHS a iktu.

- nepotvrdili jsme velké naděje vkládané do nepochybně velmi užitečného ukazatele HSCRP, který, přes na velkých souborech pacientů prokázaný prognostický význam ve vztahu k akutním koronárním syndromům, má v případě izolované hodnoty u konkrétního pacienta po PCI ve vztahu k ICHS podle našeho názoru velmi problematickou výpovědní hodnotu. Prokázali jsme sice jeho statisticky významný vzestup po PCI, ale bez vztahu k event. TLR. Neprokázali jsme jeho vztah k základním rizikovým faktorům ICHS a anamnestickým datům.
- markery myokardiální nekrózy se dle výsledků naší práce nejeví při sledování humorální odpovědi na elektivní PCI jako příliš užitečné především díky jejich, pro tento účel, nízké senzitivitě a z toho pramenícího pouze ojedinělého vzestupu po PCI. Troponiny jsou vhodné k průkazu většího myokardiálního postižení, ke kterému, ač by nemělo, ojediněle v průběhu perkutánní koronární intervence dochází. Kreatinkináza a její izoenzym MB nachází místo u nemocných, kde by bylo možno očekávat falešně pozitivní výsledek stanovení troponinů.
- potvrdili jsme vyšší výskyt pozdních restenóz u nemocných po implantaci iradiovaných stentů.

## 8. Seznam použité literatury

1. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD: Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005, 35, 66-72
2. Abbas SA, Glazier JJ, Wu AH et al: Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1996, 19, 782 – 6
3. Aschermann M: Kardiologie. Galén, Praha 2004
4. Attali P, Aleil B, Petitpas G et al: Sensitivity and long – term prognostic value of troponin – I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998, 21, 353-6
5. Azar RR, Mc Kay RG, Kiernan FJ et al: Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997, 80, 1476-8
6. Bar-Or D, Lau E, Rao N et al: Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999, 43, 56
7. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K et al.: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001, 141, 985-91
8. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B et al: Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999, 84, 51-57
9. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH et al: Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 1738-44

10. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR et al.: Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001, 47, 467-70
11. Costa MA, Sabaté M, van der Giesen WJ et al: Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999, 100, 789-92
12. Červinka P, De Feyter PJ, Costa M et al: Intravascular ultrasound in cardiology. *Vnitr Lek* 2000, 46, 437-8
13. Červinka P, Štásek J, Costa MA et al: The „edge effect” after implantation of beta-emitting ( $^{55}\text{Co}$ ) stents with high initial activity. *Acta Med* 2004, 47, 37-42
14. Červinka P, Štásek J, Costa MA et al: Intravascular Ultrasound Study of the Effect of  $\beta$ -Emitting ( $^{55}\text{Co}$ ) Stents on Vascular Remodeling and Intimal Proliferation. *Cardiovasc Interv* 2004, 61, 320-5
15. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M et al: Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005, 150, 344-50
16. Dušek J, Štásek J, Tichý M et al: Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006 – v tisku
17. Dušek J, Tichý M, Štásek J, et al. Ischemií modifikovaný albumin: nový marker ischemie myokardu. *Cas Lek Cesk* 2005, 5, 295-297
18. Fischman DL, Leon MB, Baim DS 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, 496
19. Garrido IP, Roy D, Calvino R et al: Comparison of Ischemia-Modified Albumin Levels in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Unstable Angina Pectoris With Versus Without Coronary Collaterals. *Am J Cardiol* 2004, 93, 88-90
20. Genser N, Mair J, Puschendorf B et al: Cardiac troponin I to diagnose percutaneous transluminal coronary angioplasty – related myocardial injury. *Clin Chim Acta* 1997, 265, 207
21. Gogo PB, Schneider DJ, Watkins MW et al: Systemic Inflammation After Drug-Eluting Stent Placement. *J Thromb Thrombolysis* 2005, 19, 87-93
22. Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR jr et al: Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J* 2004, 147, 1071-7
23. Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM et al: Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). *J Am Coll Cardiol* 1995, 25, 1693-99

24. Hoshida S, Nishino M, Takeda T et al: A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004, 173, 185-90
25. Jeremias A, Albirini A, Ziada KM et al: Prognostic significance of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal dysfunction. *Am Heart J* 2002, 143, 1040-5
26. Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al: Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 1998, 19, 112-7
27. Kishi K, Hiasa Y, Tanaka H et al: Identification of predictive factors associated with recurrent restenosis after second percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiol* 1997, 29, 7-12
28. Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH et al: Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003, 24, 1314-22
29. Lagrand WK: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999, 1, 96-102
30. La Vecchia L, Bedogni F, Finocchi G et al: Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis* 1996, 7, 535-40
31. Leon M, Teirstein P, Moses J et al: Localized intracoronary gamma radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001, 344, 250
32. Masopust J.: Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Karolinum, Praha 1998
33. Ohnishi N, Iwasaki K, Kusachi S et al: Low incidence of minor myocardial damage associated with coronary stenting detected by serum troponin T comparable to that with balloon coronary angioplasty. *Jpn Heart J* 1998, 39, 139-46
34. Quiles J, Debashis R, Gaze D et al.: Relation of Ischemia-Modified Albumin (IMA) Levels Following Elective Angioplasty for Stable Angina Pectoris to Duration of Balloon-Induced Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003, 92, 322-24
35. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H et al: Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J* 1994, 127, 13-20
36. Reimers B, Lachin M, Cacciavillani L et al: Troponin T, creatine kinase MB mass, and creatine kinase MB isoform ratio in the detection of myocardial damage during non-surgical coronary revascularization. *Int J Cardiol* 1997, 60, 7-13



37. Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E et al: Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001, 42, 1768-72
38. Roy D, Quiles J, Aldama G et al.: Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004, 97, 297-301
39. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH et al: Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. *Ann Clin Biochem* 2002, 39, 392-7
40. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al: A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994, 8, 489
41. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al: Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998, 352, 673
42. Shyu KG, Kuan P L, Cheng J J et al: Cardiac troponin T, creatine kinase, and its isoform release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Am Heart J* 1998, 135, 862-7
43. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR et al: Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003, 107, 2403-5
44. Štřásek J, Červinka P, Vižďa J et al: The possibility and safety of using radioactive stents with activity brought by cyclotron in prevention of restenosis. *Heart* 2002, 87, 16
45. Tanaka H, Abe S, Yamashita T et al: Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997, 8, 433-9
46. Taylor AJ: Atherosclerosis imaging to detect and monitor cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2002, 90, 8L-11L
47. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003, 24, 28-66
48. Veselka J, Procházková Š, Duchoňová R et al: Relationship of C-Reactive Protein to Adverse Cardiovascular Events in Patients Treated by Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina Pectoris. *Int Heart J* 2005, 46, 195-204
49. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M et al: Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37, 839-46

50. Widimský P, Janoušek S, Vojáček J: Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu (Q-typ / s elevacemi ST / s raménkovým blokem). *CorVasa* 2002, 44, K123-43
51. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR et al: Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001, 1, 147-51
52. Wu AH: The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003, 35, 36-8, 40

## 9. Souhrn

Cílem práce je zjistit u nemocných s ischemickou chorobou srdeční - stabilní anginou pectoris - četnost vzestupu markerů myokardiální nekrózy po elektivní perkutánní koronární intervenci a nově využít i marker myokardiální ischemie - ischemií modifikovaný albumin. Dále zjistit vztah těchto ukazatelů k základním anamnestickým datům nemocných, proměnným koronární intervence a v neposlední řadě i vztah ke komplikacím PCI. V průběhu dlouhodobého sledování pak ve srovnání s markery myokardiální nekrózy a C-reaktivním proteinem prokázat event. prognostický význam elevace ischemií modifikovaného albuminu. Za hlavní sledovaný parametr byla považována opakovaná revaskularizace intervenovaného úseku (TLR).

Jako první jsme prokázali prognostický význam vzestupu ischemií modifikovaného albuminu u nemocných po elektivní perkutánní koronární intervenci ve vztahu k nutnosti opakované intervence již jednou ošetřeného úseku věnčité tepny. Toto zjištění může být potencováno výhodnou kinetikou ischemií modifikovaného albuminu a relativní snadností a rychlostí jeho stanovení, což nám umožňuje znalost jeho hladiny velmi záhy po koronární intervenci a teoreticky v případě prolongovaných výkonů i v jejich průběhu. Prokazujeme také statisticky významně vyšší vzestup hladiny IMA u nemocných s periprocedurální disekcí intervenované cévy ve srovnání s nemocnými bez této komplikace. Neprokázali jsme závislost hodnot IMA po PCI na insuflačním tlaku dilatačního balónu a insuflačním času. Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl hodnot IMA po výkonu mezi nemocnými s přítomností základních rizikových faktorů ICHS a bez nich. Stejně tak jsme nezjistili statisticky významný rozdíl hodnoty IMA po PCI u nemocných s anamnézou PCI, AKB, ICHS a iktu.

V naší práci jsme nepotvrdili velké naděje vkládané do HSCR, který, přes na velkých souborech pacientů prokázány prognostický význam ve vztahu k akutním koronárním syndromům, má v případě izolované hodnoty u konkrétního pacienta po PCI ve vztahu k ICHS podle našeho názoru velmi problematickou výpovědní hodnotu. Prokázali jsme sice jeho statisticky významný vzestup po PCI, ale bez vztahu k event. TLR. Neprokázali jsme také jeho vztah k základním rizikovým faktorům ICHS a anamnestickým datům.

Také markery myokardiální nekrózy se dle výsledků naší práce nejeví při sledování humorální odpovědi na elektivní PCI jako příliš užitečné především díky jejich, pro tento účel, nízké senzitivitě a z toho pramenícího pouze ojedinělého vzestupu po PCI. Troponiny jsou vhodné k průkazu většího myokardiálního poškození, ke kterému ojediněle v průběhu perkutánní koronární intervence dochází.

## Summary:

The purposes of the present study were to assess the incidence and clinical significance of elevated Ischemia Modified Albumin (IMA), a new biochemical marker of

myocardial ischemia, creatine kinase-MB (CK-MB), troponin T and C-reactive protein after successful elective percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable angina pectoris.

It is known, how often is elevated creatine kinase-MB (CK-MB), troponin T and C-reactive protein after PCI and it is discussed that it may be prognostically important. But the rate and prognostic significance of elevated IMA after PCI is uncertain.

IMA, TnT and CRP levels were measured. Samples were collected before and 2 (IMA), 12 (TnT) and 24h (CRP) after PCI in 60 patients including 43 patients undergoing PCI with coronary stent implantation and 17 patients without coronary stent implantation. All patients had normal levels of IMA and TnT at baseline. The primary endpoint was target lesion revascularisation (TLR).

No patients had clinical or electrocardiographic evidence of myocardial infarction after the procedure. Over a follow-up of 46 (43-50) months, 14 (23%) of patients experienced primary endpoint. 14 (23%) of all patients had elevated TnT, but this did not predict worse clinical outcome. Pre- or postprocedural CRP elevation was also not TLR related. All patients had elevated IMA after PCI - 142 (137,7 – 167,8) kU/l. Patients with primary endpoint had higher IMA level after PCI – 157,9 (134,2 – 239,1) kU/l versus 137,3 (130,6 – 154,3) kU/l,  $p = 0,0002$ . Elevated IMA over 130 U/ml was associated with higher risk of TLR ( $p < 0,05$ ).

These data indicate that all patients undergoing elective PCI have evidence of myocardial ischaemia, as evidenced by IMA release. Elevated concentrations of IMA in the short-term aftermath of angioplasty seem to be a marker of higher rate of restenosis with target lesion revascularisation. CRP and TnT did not identify a population of worse long-term prognosis in this study.

## 10. Vlastní publikační a přednášková aktivita

### Publikace – původní práce:

1. Šteiner I, Dušek J, Tomšová M, Hrnčír Z, Novotný J, Nožička Z: Syndrom Churg-Straussové. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2002, 47, 113-125
2. Dušek J, Král B, Gregor J, Bradna P, Šťásek J, Hrnčír Z, Bis J: Syndrom Churga-Straussové – vzácné onemocnění s různorodým průběhem. Kazuistiky čtyř případů. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2003, 48, 127-135
3. Dušek J, Šťásek J, Bis J: Drug-eluting stents in ESC congress 2003. *Acta Medica* 2004, 47, 63
4. Dušek J, Tichý M, Šťásek J, Bis J, Gregor J, Pudil R, Vojáček J: Ischemií modifikovaný albumin: nový marker ischemie myokardu. *Čas Lék čes* 2005, 144, 295-297
5. Dušek J, Bis J, Krajina A, Solař M, Šťásek J, Řezáčová J, Vojáček J: Ruptura arteria pulmonalis s masivní hemoptoi úspěšně řešená embolizací spirálami. *Interv Akut Kardiol* 2005, 4, 250
6. Dušek J, Šťásek J, Tichý M, Bis J, Gregor J, Vojáček J, Mašín V, Polanský P, Brtko P, Černohorský D: Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006, 367, 77-80
7. Bis J, Polanský P, Vojáček J, Klzo L, Šťásek J, Dušek J, Brtko P: Tako-tsubo kardiomyopatie. *Interv Akut Kardiol* 2006, 5, 227-230
8. Vojáček J, Dušek J, Bis J et al: Plasma tissue factor in coronary artery disease. Further step to the understanding of the basic mechanisms of coronary artery thrombosis. *Physiol Res*, in press

### Publikace – publikovaná abstrakta:

1. Dušek J, Bradna P, Bureš J: Necharakteristický průběh Henoch – Schönleinovy purpury. *Čes revmatol* 2000, 4, 179

2. Štásek J, Černošský D, Červinka P, Rozsival V, Šístek J, **Dušek J**: PTMC v léčbě pacientů s mitrální stenózou. Zkušenosti katetrizační laboratoře v Hradci Králové. *Cor Vasa* 2000, 42, 69
3. **Dušek J**, Štásek J, Červinka P, Jordán P, Bis J: Restenosis ve stentu během dlouhodobého sledování nemocných v Hradci Králové. *Cor Vasa* 2002, 44, 48
4. **Dušek J**, Gregor J, Dvořák Z, Štásek J, Tomšová M, Hrnčif Z: Letální infarkt myokardu u mladé ženy se syndromem Churg-Straussové. *Cor Vasa* 2002, 44, 19-20
5. Bis J, Král B, Bradna P, Štásek J, Tomšová M, Rešl M, **Dušek J**: Námahová dušnost jako projev dvou forem izolovaného postižení plicní cirkulace. *Kasuistika. Cor Vasa* 2002, 44, 5
6. **Dušek J**, Dvořák Z, Král B, Gregor J, Štásek J, Bradna P, Tomšová M, Hrnčif Z: Postižení myokardu u syndromu Churg-Straussové. XXI. dni mladých internistů, Martin 30.-31.5.2002. Sborník abstrakt 8-9
7. Bradna P, Hrnčif Z, Král B, **Dušek J**, Soukup T: The heart involvement in Churg-Strauss syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2002, 152, 10
8. Červinka P, **Dušek J**, Štásek J, Černošský D, Brtko M, Polanský P, Pleskot M, Malý J: Primární PTCA v léčbě AIM. Zkušenosti ve FN Hradec Králové. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2003, 48, 60
9. Červinka P, Štásek J, **Dušek J**, Brtko M, Polanský P, Černošský D, Malý J, Pleskot M: Výsledky primární PCI v léčbě AIM s elevací segmentu ST u souboru s > 500 nemocných. *Cor Vasa* 2003, 45, 14
10. **Dušek J**, Král B, Štásek J, Gregor J, Bis J, Bradna P, Hrnčif Z, Tomšová M: Postižení myokardu u Churgova-Straussova syndromu. *Cor Vasa* 2003, 45, 17
11. Bis J, Endrys J, Štásek J, **Dušek J**, Pleskot M: Námahová dušnost – projev ICHS či jiné choroby, *kasuistika. Cor Vasa* 2003, 45, 6
12. Štásek J, Červinka P, Černošský D, Brtko M, Polanský P, Pleskot M, Varvařovský I, Bis J, **Dušek J**: Možnost využití koronárních stentů u nemocných s variantní anginou pectoris. *Cor Vasa* 2003, 45, 96-97
13. **Dušek J**, Král B, Bradna P, Hrnčif Z, Šteiner I, Gregor J, Paráková Z, Dvořák Z: Jaké faktory mohou ovlivnit prognózu srdečního postižení pacientů se syndromem Churga a Straussové. *Aktuality oboru TRN. Sborník abstrakt, 56-57 - VIII. hradecké pneumologické dny, Hradec Králové 9.-10.5.2003.*
14. Štásek J, Červinka P, Polanský P, Brtko M, Černošský D, Bis J, **Dušek J**: Osud jednoho stentu aneb jak z jednoduché intervence učinit intervenci komplikovanou. *Interv Akut Kardiol* 2003, 2, 102
15. **Dušek J**, Král B, Bis J, Štásek J, Gregor J, Bradna P, Hrnčif Z: Jaké faktory mohou ovlivnit prognózu srdečního postižení pacientů se syndromem Churga-Straussové. *Cor Vasa* 2004, 46, 16
16. Bis J, Zadák Z, **Dušek J**, Štásek J, Pleskot M: Changes in plasmatic antioxidant levels in acute myocardial infarction (MI). *Heart* 2004, 90, 3-4
17. **Dušek J**, Štásek J, Bis J, Vojáček J, Černošský D, Polanský P, Brtko M: Katetrizační uzavěr defektu septa síní u nemocné s těžkou plicní hypertenzí. *Cor Vasa* 2005, 47, 61
18. Bis J, Harrer J, Brzek J, Štásek J, Vojáček J, **Dušek J**: Severe complication of PCI – native vessel perforation, lucky end story. *Cor Vasa* 2005, 47, 59
19. **Dušek J**, Tichý M, Štásek J, Bis J, Gregor J, Pudil R, Vojáček J: Ischemií modifikovaný albumin – konečně jasno u nemocných s bolestí na hrudi? *Cor Vasa* 2005, 47, 15
20. **Dušek J**, Štásek J, Bis J, Tichý M, Gregor J, Pudil R, Vojáček J: Ischemií modifikovaný albumin v intervenční kardiologii. *Cor Vasa* 2005, 47, 15-16
21. Bis J, Harrer J, Brzek J, Štásek J, Vojáček J, **Dušek J**: Úspěšná chirurgická léčba akutní komplikace v katetrizační laboratoři. *Cor Vasa* 2005, 47, 6

22. Hrubá I, Solař M, Pelouch R, **Dušek J**: Komplikovaný průběh plicní embolizace. *Cor Vasa* 2005, 47, 38
23. **Dušek J**, Tichý M, Štásek J, Bis J, Grgor J, Pudil R, Vojáček J: Může nám ischemií modifikovaný albumin pomoci u nemocných s bolestí na hrudi? *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2006, 51, 146
24. **Dušek J**, Štásek J, Tichý M, Gregor J, Vojáček J, Polanský M, Brtko M, Černohorský D: Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu po elektivní perkutánní koronární intervenci. XXXII. Den mladých kardiologů, Praha 13.6.2006, Praha, Sborník abstrakt
25. **Dušek J**, Štásek J, Bis J, Vojáček J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: Invazivní léčba ICHS u seniorů. 12. celostátní gerontologický kongres, Hradec Králové 15. – 17.11.2006, Sborník abstrakt, 10
26. Hudík M, **Dušek J**, Raupach J, Chovanec V, Lojík M, Krajina A: Perkutánní léčba postkatetrizačních pseodoaneurysmat trombinem. 12. celostátní gerontologický kongres, Hradec Králové 15. – 17.11.2006. Sborník abstrakt, 13
27. Brtko M, Varvařovský I, Štásek J, Polanský P, Bis J, **Dušek J**: Has Dalteparin Any Advantage over Unfractionated Heparin During Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina Pectoris? The Results of a Multicentric Randomized Study. *Am J Cardiol* 2006, 98, 14
28. Bis J, Vojacek J, **Dusek J**, Hotac T, Andrys M, Pecka M: Time-course of tissue factor plasma level in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006, 27, 228-9

#### **Odborné přednášky - výběr:**

1. Štásek J, Červinka P, Rozsival V, Brtko M, Černohorský D, **Dušek J**: Naše zkušenosti s rekanalizací neakutních uzávěrů věnčitých tepen. MEFA, Brno 15.5.1996
2. Štásek J, Červinka P, Rozsival V, Brtko M, Černohorský D, **Dušek J**: Rekanalizace neakutních uzávěrů věnčitých tepen. 28. symposium pracovní skupiny invazivní kardiologie při České kardiologické společnosti na téma PTCA v léčbě akutního infarktu myokardu, Litomyšl 3.4.1998
3. **Dušek J**, Štásek J, Gregor J, Tichý M: Prognostický význam stanovení kardiospecifických enzymů po elektivní PTCA. Internistický seminář FN v Hradci Králové, Hradec Králové 18.10.2001
4. **Dušek J**, Gregor J, Štásek J: Komplikace trombolytické léčby akutního infarktu myokardu. VIII. konference mladých lékařů, Brno 13.6.2001
5. Dvořák Z, Gregor J, **Dušek J**, Bělohlávek J, Stuchlík D, Pock L, Tomšová M, Nožička Z, Hrnčif Z: Syndrom Churgův-Straussové s letálním infarktem myokardu mladé ženy. XII. bohdanečské revmatologické dny, Lázně Bohdaneč 12.-14.12.2001
6. **Dušek J**, Gregor J, Hrnčif Z, Tomšová M: Alergická granulomatosa a angitida. Přednáškový večer Spolku lékařů ČSL JEP, Hradec Králové 19.12.2001
7. **Dušek J**, Štásek J, Červinka P, Jordán P, Bis J: Restenosis ve stentu během dlouhodobého sledování nemocných v Hradci Králové. XXX. symposium pracovní skupiny Intervenci kardiologie při České kardiologické společnosti na téma Akutní koronární syndrom & Varia, Olomouc 4.–5.4.2002
8. **Dušek J**, Dvořák Z, Král B, Gregor J, Štásek J, Bradna P, Tomšová M, Hrnčif Z: Postižení myokardu u syndromu Churg-Straussové. XXI. dni mladých internistů, Martin 30.-31.5.2002
9. **Dušek J**, Dvořák Z a kol: Syndrom Churg-Straussové – pesimistická kazuistika. 10. severočeský imunologický seminář, Ústí n. L. 20.-21.9.2002
10. Červinka P, **Dušek J**, Štásek J, Černohorský D, Brtko M, Polanský P, Pleskot M, Malý J: Primární PTCA v léčbě AIM. Zkušenosti ve FN Hradec Králové. VIII. hradecký internistický den, Arrow Hradec Králové 4.10.2002

11. **Dušek J**, Červinka P, Štásek J: Antiagregační léčba u perkutánních intervencí. X-celostátní seminář České asociace sester „SEKCE KARDIO“, Hradec Králové 17.10.2002
12. Štásek J, Červinka P, Polanský P, Brtko M, Černohorský D, Bis J, **Dušek J**: Osud jednoho stentu, aneb jak zjednodučené intervence učinit intervencí komplikovanou. Komplexní a komplikované koronární intervence. XXXI. symposium pracovní skupiny invazivní kardiologie České kardiologické společnosti. Průhonice u Prahy 10.-11.4.2003
13. Červinka P, Štásek J, **Dušek J**, Brtko M, Polanský P, Černohorský D, Malý J, Pleskot M: Výsledky primární PCI v léčbě AIMS elevací segmentu ST u souboru s > 500 nemocných. XI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno 11.-14.5.2003
14. Štásek J, Červinka P, Černohorský D, Brtko M, Polanský P, Pleskot M, Varvařovský I, Bis J, **Dušek J**: Možnost využití koronárních stentů u nemocných s variantní anginou pectoris. XI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno 11.-14.5.2003
15. **Dušek J**, Král B, Bradna P, Hrnčíř Z, Šteiner I, Gregor J, Paráková Z, Dvořák Z: Jaké faktory mohou ovlivnit prognózu srdečního postižení pacientů se syndromem Churga a Straussové. VIII. hradecké pneumologické dny, Hradec Králové 9.-10.5.2003
16. Štásek J, Polanský P, Fridrich J, **Dušek J**, Bis J: Uzávěr DSS Amplatzerovým okluderem. Pracovní setkání Kardiocentra Fakultní nemocnice a LF UK v Hradci Králové. Hradec Králové 22.1.2004
17. Polanský P, Bis J, Štásek J, **Dušek J**: Měření FFR+koronární intervence. Pracovní setkání Kardiocentra Fakultní nemocnice a LF UK v Hradci Králové. Hradec Králové 22.1.2004
18. **Dušek J**, Král B, Bis J, Štásek J, Gregor J, Bradna P, Hrnčíř Z: Jaké faktory mohou ovlivnit prognózu srdečního postižení pacientů se syndromem Churga-Straussové. XII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno 9.-12.5.2004
19. **Dušek J**, Štásek J, Bis J, Vojáček J, Černohorský D, Polanský P, Brtko M: Katetrizační uzávěr defektu septa síní u nemocné s těžkou plicní hypertenzí. 15<sup>th</sup> PRAGUE Workshop on Interventional Cardiology INTERCATH 2005, Prague, April 21–23, 2005
20. Bis J, Harrer J, Brzek J, Štásek J, Vojáček J, **Dušek J**: Severe complication of PCI – native vessel perforation, lucky end story. 15<sup>th</sup> PRAGUE Workshop on Interventional Cardiology INTERCATH 2005, Prague, April 21–23, 2005
21. **Dušek J**, Tichý M, Štásek J, Bis J, Gregor J, Pudil R, Vojáček J: Ischemií modifikovaný albumin – konečně jasno u nemocných s bolestí na hrudi? XIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 8.-11.5.2005
22. **Dušek J**, Štásek J, Bis J, Tichý M, Gregor J, Pudil R, Vojáček J: Ischemií modifikovaný albumin v intervenční kardiologii. XIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 8.-11.5.2005
23. Bis J, Harrer J, Brzek J, Štásek J, Vojáček J, **Dušek J**: Úspěšná chirurgická léčba akutní komplikace v katetrizační laboratoři. XIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 8.-11.5.2005
24. Hrubá I, Solař M, Pelouch R, **Dušek J**: Komplikovaný průběh plicní embolizace. XIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 8.-11.5.2005
25. Štásek J, Bis J, **Dušek J**, Vojáček J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: Katetrizační léčba defektu septa komor u dospělých pacientů. Invazivní kardiologie v Českém ráji, Hrubá Skála 16.-17.6.2005
26. Bis J, Štásek J, Brtko M, **Dušek J**, Vojáček J, Černohorský D, Polanský P: Podpůrná cirkulace. Invazivní kardiologie v Českém ráji, Hrubá Skála 16.-17.6.2005
27. Brtko M, Polanský P, Bis J, Štásek J, Vojáček J, Černohorský D, **Dušek J**: Transradiální nebo transulnární přístup k PCI? Invazivní kardiologie v Českém ráji, Hrubá Skála 16.-17.6.2005

28. **Dušek J**, Tichý M, Šťásek J, Bis J, Grgor J, Pudil R, Vojáček J: Může nám ischemií modifikovaný albumin pomoci u nemocných s bolestí na hrudi? 11. hradecký den s kardiologickou tematikou, Hradec Králové 16.11.2005
29. **Dušek J**, Bis J, Krajina A, Šťásek J, Vojáček J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: Ruptura arteria pulmonalis během katetizačního vyšetření. Pracovní setkání Kardiocentra Fakultní nemocnice a LFUK v Hradci Králové, Hradec Králové 19.1.2006
30. **Dušek J**, Bis J, Krajina A, Šťásek J, Vojáček J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: „Drobná“ perforace arteria pulmonalis během katetizačního vyšetření. Triky a doznání X. Špindlerův Mlýn 25.-27.1.2006
31. **Dušek J**, Bis J, Šťásek J, Vojáček J, Krajina A, Řezáčová J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: Pulmonary artery rupture successfully treated by coil embolisation. EURO PCR 06. 16.-19.5.2006 Paříž
32. **Dušek J**, Šťásek J, Tichý M, Gregor J, Vojáček J, Polanský M, Brtko M, Černohorský D: Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu po elektivní perkutánní koronární intervenci. XXXII. Den mladých kardiologů. 13.6.2006, Praha
33. **Dušek J**, Šťásek J, Tichý M, Gregor J, Vojáček J, Polanský M, Brtko M, Černohorský D: Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu. Seminář Invazivní kardiologie v Českém ráji – Lázně Sedmihorky 15.-16.6.2006
34. Brtko M, Varvařovský I, Šťásek J, Polanský P, Bis J, **Dušek J**: Has Dalteparin Any Advantage over Unfractionated Heparin During Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina Pectoris? The Results of a Multicentric Randomized Study. TCT 2006, Washington D.C. 22.-27.10.2006
34. **Dušek J**, Šťásek J, Bis J, Vojáček J, Brtko M, Polanský P, Černohorský D: Invazivní léčba ICHS u seniorů. 12. celostátní gerontologický kongres, Hradec Králové 15. – 17.11.2006
35. **Dušek J**, Šťásek J, Bis J: Komplikace pravostranné srdeční katetrizace Swan – Ganzovým katetrem. Kardiologické dny 2006, Praha 23. – 24.11.2006