

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**

**Dizertační práce**

Praha, 2020

**MUDr. Martin Kozel**

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**



**Dizertační práce**

**Dlouhodobý osud pacientů po akutním infarktu myokardu s  
implantovaným vstřebatelným stentem**

Long term outcome of patients after myocardial infarction with bioresorbable vascular  
scaffold implantation

Školitel: Prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D.

## Prohlášení

---

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 23.1.2020

Martin Kozel

Podpis

## Identifikační záznam

---

KOZEL, Martin. *Dlouhodobý osud pacientů po akutním infarktu myokardu s implantovaným vstřebatelným stentem. [Long term outcome of patients after myocardial infarction with bioresorbable vascular scaffold implantation]*.

Praha, 2020. 93 stran. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta.

Školitel: Prof. MUDr. Petr Toušek, PhD.

**Klíčová slova:** Vstřebatelné stenty – perkutánní koronární intervence – infarkt myokardu – trombóza – zánětlivá reakce

**Key words:** Bioresorbable vascular scaffold – percutaneous coronary intervention – myocardial infarction – thrombosis – immune-inflammatory reaction

## Poděkování

---

Tímto bych chtěl poděkovat všem, kteří se na podíleli na vzniku této dizertační práce. Je to především můj školitel prof. MUDr. Petr Toušek Ph.D., který mi byl se svými odbornými radami, trpělivostí, vlídností a lidskostí vždy oporou a skutečnou profesní autoritou. Dále je to přednosta III. Interní-kardiologické kliniky FN Královské Vinohrady a děkan 3. LK UK prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., a prof. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D., jimž bych rád poděkoval za podporu během studia a odborné klinické vedení.

Poděkování také patří všem lékařům a sestřám katetrizačního sálu. Rád bych také poděkoval všem kolegům a přátelům za jejich odbornou i lidskou pomoc.

Tato dizertační práce by jistě nemohla vzniknout bez trpělivosti, podpory a porozumění mé rodiny.

## Zkratky

---

ICHHS – ischemická choroba srdeční

ST – trombóza stentu

AIM – akutní infarkt myokardu

STEMI – infarkt myokardu s ST elevacemi

NSTEMI – infarkt myokardu bez ST elevací

hs-CRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein

IL-6 – interleukin-6

TNF- $\alpha$  - tumor nekrotizující faktor-alfa

BRS – vstřebatelný stent

BMS – prostý kovový stent

DES – lékový kovový stent

RIA – ramus interventricularis anterior

RC – ramus circumflexus

ACD – arteria coronaria dextra

EDRF - endothelium-derived relaxing factor

ATP – adenosintrifosfát

PLLA - poly-L-laktátová kyselina

PDLLA - poly-DL-laktátová kyselina

PCI – perkutánní koronární intervence

CABG – aortokoronární bypass

ASA – kyselina acetylsalicylová

DAPT – duální protidestičková terapie

# Obsah

---

1	Úvod.....	8
1.1	Rozdělení a definice forem ICHS .....	9
1.2	Patofyziologie ischemické choroby srdeční.....	10
1.2.1	Koronární rezerva .....	10
1.2.2	Ischemie myokardu.....	11
1.2.3	Důsledky ischemie.....	12
1.2.4	Reperfuční poškození .....	15
1.3	Patogeneze aterosklerózy .....	16
1.4	Epidemiologie .....	18
1.4.1	Mortalita akutní fáze AIM.....	22
1.4.2	Dlouhodobý osud pacientů po akutním infarktu myokardu .....	23
1.5	Léčba akutního infarktu myokardu .....	25
1.6	Vznik a vývoj perkutánní koronární intervence a stentů .....	27
1.7	Selhání stentu .....	29
1.7.1	Restenóza stentu .....	30
1.7.2	Trombózy stentu .....	32
1.8	Vstřebatelné stenty .....	37
1.8.1	Absorb BVS.....	38
1.8.2	DESolve.....	43
1.8.3	ART Pure .....	44
1.8.4	Magmaris .....	44
1.8.5	Fantom stent.....	45
1.8.6	MeRES.....	45
1.8.7	Další stenty .....	45
1.9	Zánětlivá reakce a akutní koronární syndrom.....	46
1.9.1	Zánětlivá reakce po implantaci stentu .....	48
1.9.2	Farmakologické možnosti ovlivnění zánětlivé odpovědi po implantaci stentu .....	50
1.10	Studie Prague-19 .....	52
2	Vlastní studie .....	55
2.1	Cíl.....	55
2.2	Metody .....	55
2.2.1	Statistika .....	55
2.3	Výsledky .....	56
2.3.1	Základní charakteristika pacientů .....	56
2.3.2	Klinické výsledky .....	59
2.3.3	Vyhodnocení zánětlivých markerů .....	60
2.4	Diskuze.....	62
2.5	Limitace.....	64
3	Závěr .....	65
4	Abstrakt.....	66
5	Abstract.....	67
6	Reference .....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>

# 1 Úvod

---

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejrozšířenější srdeční onemocnění na světě. Navzdory současným pokrokům v prevenci a terapii ICHS, je v České republice a v Evropě kardiovaskulární onemocnění zodpovědné za 40-50 % úmrtí, přičemž ICHS z toho tvoří přibližně polovinu. Akutní infarkt myokardu je v současné době nejčastější první manifestace ICHS. (1) Od zavedení perkutánní koronární intervence (PCI) v léčbě akutního infarktu myokardu došlo k významnému snížení mortality pacientů v akutním stadiu. V dlouhodobém horizontu však osud nemocných po akutním infarktu myokardu v porovnání s běžnou populací zůstává nepříznivý. (2) Na dlouhodobém nepříznivém osudu nemocných po akutním infarktu myokardu mají vliv částečně i faktory, které jsou spojené se selháním technologií (stentů) použitých při intervenčních výkonech. Proto se na poli aplikovaného výzkumu věnuje velká pozornost vývoji nových technologií, které by dokázaly předcházet opakovanému vzniku koronárních příhod a dále zlepšit prognózu nemocných.

V posledních letech byla v intervenční kardiologii věnována značná pozornost tzv. vstřebatelným stentům. Vstřebatelné stenty by měly hypoteticky v akutním stádiu zajistit mechanickou oporu tepny a po určité době po vstřebání materiálu by nemělo docházet k nežádoucím komplikacím jako je pozdní trombóza nebo neoateroskleróza u běžně používaných stentů vyrobených z kovových materiálů. Počáteční nadšení ovšem zarazilo zjištění, že po implantaci první generace vstřebatelného stentu je dvakrát vyšší výskyt trombózy vstřebatelného stentu před jeho vstřebáním než u kovového lékového stentu. Protože se jedná o zcela novou technologii materiálů, je zásadní posoudit faktory, který by mohly způsobit selhání vstřebatelného stentu a snížit tak možný dlouhodobý profit nemocného.

Na našem pracovišti jsme se této problematice detailně věnovali od zavedení první generace vstřebatelných stentů v léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu od prosince 2012. Současné nové generace vstřebatelných stentů se proto mohou zatím používat jen



v pečlivě monitorovaných klinických studiích. Zkušenosti a vědecké výstupy při používání první generace vstřebatelných stentů jsou však jednoznačně nezbytné pro bezpečnost a efektivitu nových generací vstřebatelných stentů a zlepšení dlouhodobého osudu nemocných léčených těmito novými technologiemi.

Cíle této dizertační práce je shrnout současné poznatky o patofyziologii a léčbě akutního infarktu myokardu, popsat nové technologie vstřebatelných stentů a zaměřit se na imunitně-zánětlivý proces po implantaci vstřebatelného stentu jako možného faktoru ovlivňující bezpečnost vstřebatelných stentů a dlouhodobý osud nemocných po akutním infarktu myokardu.

## **1.1 Rozdělení a definice forem ICHS**

Ischemická choroba srdeční je onemocnění (ICHS) se širokým spektrem klinických projevů na podkladě myokardiální ischemie, tzn. nepoměrem mezi potřebou a dodávkou kyslíku tkáni. Klinické formy dělíme na chronické a akutní. Mezi chronické formy se řadí asymptomatická ICHS, stabilní angina pectoris, stav po infarktu myokardu, dysrytmická forma ICHS a chronické srdeční selhání na podkladě ICHS.

Mezi akutní formy se řadí akutní koronární syndromy (nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu bez ST elevací [NSTEMI] a infarkt myokardu s ST elevacemi [STEMI]) a náhlá srdeční smrt. (3; 4)

V roce 2013 navrhla Česká kardiologická společnost nové dělení akutních koronárních syndromů (AKS) podle přítomnosti pokračující myokardiální ischemie. (5) Akutní koronární syndromy s pokračující myokardiální ischemií jsou definovány jako pokračující nebo rekurentní klinické známky akutní ischemie (bolest, dušnost) a jeden následujících nálezů: ST elevace nebo ST deprese na EKG, nová blokáda levého raménka Tawarova, kardiogenní šok nebo hemodynamická nestabilita, maligní arytmie, známky srdečního selhání a nález nové poruchy kinetiky levé komory srdeční zobrazovací metodou. (5) Akutní koronární syndromy

bez pokračující myokardiální ischemie jsou všechny ostatní (tzn. nestabilní angina pectoris nebo NSTEMI s malou elevací troponinu, který nemá výše zmíněné známky ischemie).

## **1.2 Patofyziologie ischemické choroby srdeční**

### **1.2.1 Koronární rezerva**

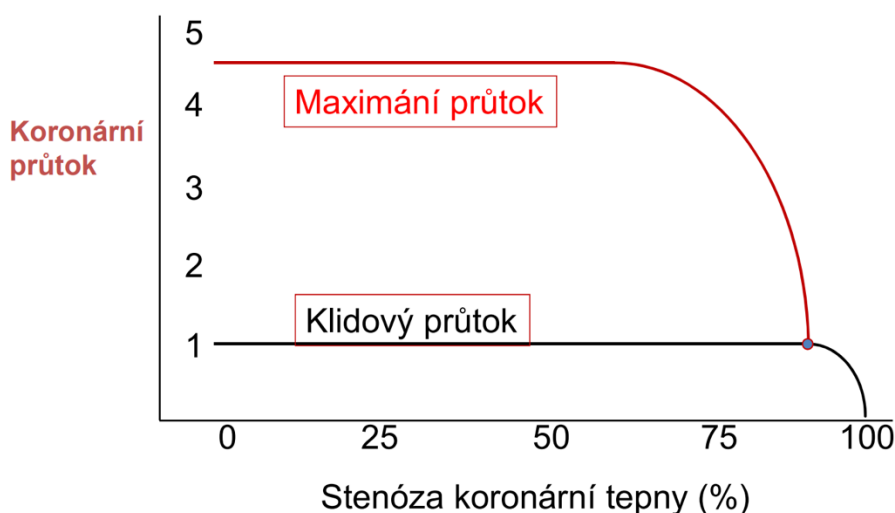
Koronární řečiště poprvé popsal francouzský anatom Raymond de Vieussens v roce 1706. Skládá se z pravé a levé koronární arterie, které odstupují z Valsavových sinů aorty. Kmen levé koronární arterie se krátce po odstupu z aorty dělí na ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RC). Arterie se dále dělí na arterioly a konečně na kapiláry, aby vytvořily mikrovaskulární cirkulaci.

Asi 25 % kapilár není v klidovém stavu perfundováno a právě tyto kapiláry pomáhají udržovat dostatečnou interkapilární difuzní vzdálenost v případě vyšších nároků na myokard (např. stres, hypertrofie myokardu). (6; 7)

V klidových podmínkách srdeční sval spotřebuje 70-80 % kyslíku obsaženého v krvi v koronární cirkulaci. Proto při zvýšené potřebě kyslíku musí srdce zvýšit průtok koronární cirkulací. To je zajištěno vazodilatací koronárních arteriol, čímž se zvýší průtok 4-5krát v porovnání s klidovým stavem. Tato schopnost zvýšit průtok koronárními tepnami se nazývá koronární rezerva. Zvýšená potřeba kyslíku závisí na tepové frekvenci, kontraktilitě, systolickém srdečním tlaku, tenzi stěny levé komory srdeční a hmotě levé komory srdeční. (8; 9)

Regulace průtoku koronárním řečištěm je zajišťována metabolickými a humorálními faktory, přičemž nervová regulace je druhotná. Endoteliální regulace pomocí vazodilatačních látek je nejdůležitějším mechanismem. Patří mezi ně EDRF (endothelium-derived relaxing factor), adenosin, prostacyclin a oxid dusný (NO). V případě endoteliální dysfunkce, která je typická pro koronární aterosklerózu, dochází ke snížení produkce těchto látek a tím k přetrvávající vazokonstrikci koronárních tepen, což snižuje koronární rezervu. (9) Progrese

aterosklerózy a zužování lumen tepen vede k dalšímu snížení koronární rezervy. Stenóza koronární tepny mezi 50-70 % způsobí ischemii myokardu v asi třetině případů. Stenóza koronární tepny mezi 71-90 % je asi v 80 % případů funkčně signifikantní, a stenóza mezi 91-99 % navodí ischemii myokardu v 96 % případů. (10)



Obrázek 1 Grafické znázornění maximálního a klidového průtoku koronární tepnou v závislosti na velikosti stenózy koronární tepny. (11)

### 1.2.2 Ischemie myokardu

Ischemie myokardu je způsobena nepoměrem mezi dodávkou a potřebou kyslíku v srdečním svaly, což bývá nejčastěji na základě zúžení či úplného uzavření věnčitých (koronárních) tepen. Nejčastější příčina okluze koronární tepny je ateroskleróza. Mezi vzácnější příčiny patří embolie do koronární tepny, spontánní disekce koronární tepny, koronární spasmus, útlak tepny svalovým můstkem, disekce aorty přecházející na koronární tepnu či různé formy arteritid. (12)

Za normálních okolností je v myokardu více jak 95 % adenosintrifosfátu (ATP) produkováno v oxidativní fosforylaci v mitochondriích. Zbývající ATP je produkováno z glykolýzy a okrajově i z Krebsova cyklu. (13; 14) Z 70-90 % jsou zdrojem mastné kyseliny,

méně pak glukóza, laktát, ketony a některé aminokyseliny. (14; 15; 16) Kvůli neustálé srdeční práci má srdeční sval vysokou míru hydrolyzy ATP. V ischemickém myokardu dochází poklesu tvorby ATP z oxidativní fosforylace. Zásoby ATP v kardiomyocytu jsou relativně nízké a při poruše produkce ATP dochází rychle k jejich vyčerpání. (14; 15; 16) Při ischemii se urychluje produkce ATP anaerobní glykolýzou a stává se z ní primární zdroj energie. Je sice méně efektivní v produkci ATP než oxidativní fosforylace, ale je schopna produkce takového množství ATP, aby kardiomyocyt přežil i déle trvající ischemii. Anaerobní glykolýza ale postupně vede k akumulaci vodíkových aniontů a laktátu v kardiomyocytech, což nakonec vyústí ve snížení efektivity kontrakce a inhibici samotné glykolýzy. (17; 18) Vyčerpání ATP zásob vede k nastartování kaskády ischemických změn, které končí nekrotizací kardiomyocytu.

### **1.2.3 Důsledky ischemie**

Postižení myokardu závisí na tíži a délce trvající ischemie. Může se jednat o krátkodobé a zcela reverzibilní epizody dysfunkce až po kompletní irreverzibilní ztrátu kontraktility.

#### **1.2.3.1 Ischemická prekondice myokardu**

Při opakovaných krátkých epizodách myokardiální ischemie dochází k tzv. prekondici myokardu. Takový myokard je pak odolnější k déle trvající ischemii. Dle experimentálních studií se zdá, že prekondice snižuje fragmentaci DNA a apoptózu při ischemii/reperfuzi (19; 20), přesný mechanismus tohoto efektu ale nebyl dosud zcela objasněn. Prekondice může zmenšit infarktové ložisko a chránit myokard před arytmiemi či dysfunkcí levé komory srdeční. (21; 22)

#### **1.2.3.2 Omráčený myokard**

Po ischemii trvající delší dobu přetrvává reverzibilní dysfunkce myokardu navzdory obnovenému průtoku krve koronárním řečištěm. Tato dysfunkce se spontánně upravuje za

několik dnů až týdnů v závislosti na velikosti ložiska, délce trvání ischemie a kolaterálním oběhu. (23; 24)

#### 1.2.3.3 Hibernující myokard

V případě hibernujícího myokardu se jedná o reverzibilní dysfunkci myokardu, kdy je koronární průtok v klidu zachován, je ale snížena koronární rezerva. To vede při stresu nebo námaze k opakovaným epizodám ischemie myokardu. V takto postižených kardiomyocytech dochází k redukci kontraktilních proteinů, disorganizaci sarkoplazmatického retikula, zvýšení intracelulárního glykogenu a změnám jádra. Čím delší je doba trvání hibernace, tím méně reverzibilní jsou změny po revaskularizaci. (25; 26)

#### 1.2.3.4 Infarkt myokardu

Akutní infarkt myokardu je definován jako vzestup a/nebo pokles markerů myokardiální nekrózy (srdečních troponinů T nebo I) s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil horní referenční meze spojený s minimálně jednou z následujících podmínek:

- klinické symptomy ischemie
- nově vzniklé ischemické změny na EKG
- vývoj patologických kmitů Q
- průkaz ztráty viabilního myokardu či nové regionální poruchy kinetiky zobrazovacími metodami
- nález trombózy při koronarografii nebo při pitvě

Dle 4. univerzální definice infarktu myokardu nyní dělíme infarkty na 5 typů. (4) Infarkt myokardu 1. typu je způsoben akutní aterotrombózou tepny zásobující infarktové ložisko. Infarkt myokardu 2. typu vzniká na základě nerovnováhy mezi dodávkou a potřebou kyslíku do myokardu bez vazby na trombózu koronární tepny. Infarkt myokardu 3. typu je definovaný jako smrt pacienta se symptomy myokardiální ischemie a novými ischemickými změnami na

EKG předtím, než je laboratorní výsledek troponinu dostupný nebo abnormální. Infarkt myokardu 4. typu je spojený s PCI a má 3 podtypy. První typ 4a je infarkt vzniklý po PCI. K diagnóze tohoto IM je potřeba minimálně pětinásobné zvýšení troponinu nad 99. percentil horní referenční meze u pacientů s normálními hodnotami troponinu před PCI, nebo u pacientů se zvýšenou hladinou troponinu před výkonem musí hladina troponinu vzrůst o více jak 20 % a nad pětinásobek 99. percentilu horní referenční meze. Zároveň se musí prokázat známky myokardiální ischemie (ischemické EKG změny, průkaz nové poruchy kinetiky na zobrazovací metodě, nebo angiografický průkaz snížení průtoku koronární tepnou – koronární disekce, okluze velké epikardiální tepny nebo boční větve, poškození kolaterálního průtoku, slow-flow nebo no-reflow tepnou, nebo distální embolizace). Infarkt myokardu typu 4b vzniká při trombóze stentu a IM typu 4c při restenóze stentu. A konečně IM 5. typu je spojený s provedením aortokoronárních bypassů. K diagnóze toho typu infarktu je potřeba alespoň desetinásobné zvýšení troponinu nad 99. percentil horní referenční meze a průkaz ischemie či ztráty viability myokardu pomocí EKG, zobrazovací metody nebo angiografie. (4)

Již za 10 minut po začátku ischemie dochází v myokardu ke vzniku mitochondriálních abnormalit. (27) Experimentálně bylo prokázáno, že nekróza kardiomyocytů postupuje od subendokardu (je na nedostatek kyslíku více náchylnější) k subepikardu v průběhu několika hodin. Doba, než je nekróza definitivně vykreslena, závisí na přítomnosti kolaterálního oběhu, snížení potřeby kyslíku myokardem nebo ischemické prekondici myokardu. (28)

Pokud nekróza postihne celou tloušťku stěny hovoříme o transmurálním infarktu, který se na EKG křivce projeví vytvořením Q kmitů (tzv. Q-infarkt). Pokud není tepna zcela uzavřena nebo je včas rekanalizována, je postižena pouze subendokardiální vrstva a mluvíme o netransmurálním infarktu, který není doprovázen Q kmity na EKG (non-Q infarkt). Pro účely časné strategie léčby se používá klasifikace infarktů dle typu ischemie na EKG – infarkt myokardu s ST elevacemi (STEMI) a infarkt myokardu bez ST elevací (NSTEMI). Jak již ale bylo uvedeno výše, strategie léčby se řídí i dalšími důležitými klinickými faktory.

#### 1.2.4 Reperfuční poškození

Po obnovení perfuze myokardu dochází v kardiomyocytech k obnovení oxidativní fosforylace. V důsledku předchozí ischemie je ale buněčná kontrola oxidace mastných kyselin alterována a kardiomyocyt je vystaven vysoké hladině mastných kyselin. V časně fázi reperfuze také přetrvává anaerobní glykolýza. Tyto změny vedou navzdory obnovenému průtoku krve k další produkci vodíkových aniontů a laktátu, což nadále snižuje kontraktilní funkci postiženého myokardu. (29; 30; 31; 32) Mezi patofyziologické mechanismy reperfučního poškození patří oxidativní stres, iontová dysbalance a zánětlivá reakce. (33; 34)

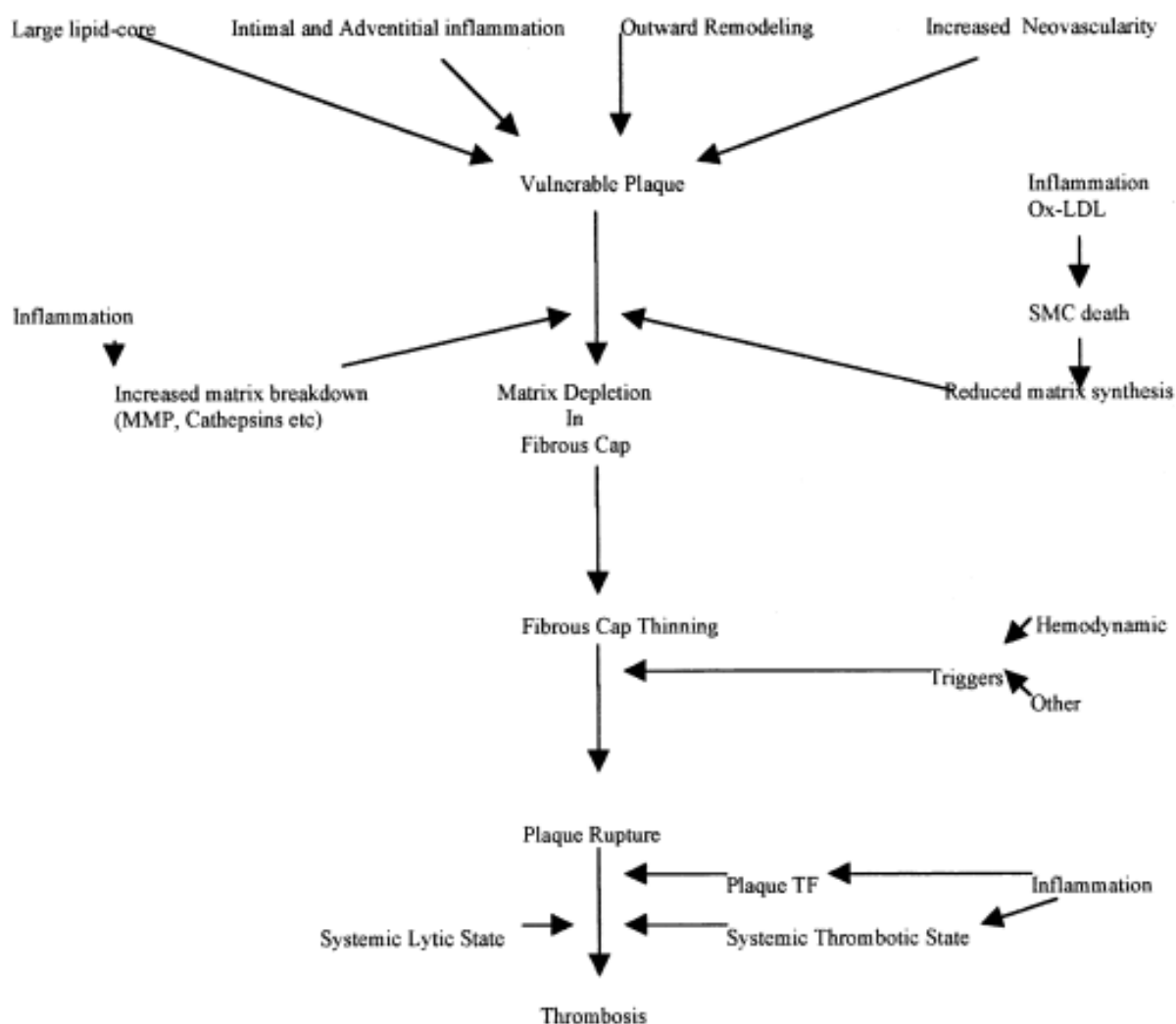
Reaktivní formy kyslíku (ROS) jako např. superoxid, hydroxylový radikál nebo peroxy, působí v buňce jako signální molekuly. (35) Jejich nadbytek může ale způsobit buňce újmu, proto jsou jejich hladiny kontrolovány antioxidantním enzymatickým (např. superoxid-dismutáza, kataláza, glutathionperoxidáza) (36) i neenzymatickým systémem (např. vitamín E a C). (37) V případě AIM dojde ke zvýšení produkce ROS a snížení schopnosti antioxidantního systému odbourávat ROS, a to jak v infarktovém ložisku, tak i nepostiženém myokardu. Při reperfuzi dojde k závratné produkci ROS a tím k apoptóze a nekróze některých buňek. (38; 39)

Při ischemii myocytů dochází k poruše intracelulární membrány, k iontové dysbalanci a změnám intracelulárního pH, což vede k dalšímu poškození buňky. (40)

Aktivuje se také zánětlivá odpověď. Základním kamenem imunitní odpovědi je nukleární faktor kappa B (NF- $\kappa$ B). Na tento transkripční faktor je v klidovém stavu vázaná inhibiční podjednotka I kappa B. Při poškození tkáně (např. infarktem), dochází nejprůzřejmějšími látkami včetně ROS k aktivaci NF- $\kappa$ B, což má za následek expresi genů ovlivňující imunitu, zánětlivou reakci, buněčný růst a buněčnou smrt. NF- $\kappa$ B ovlivňuje expresi genů pro prozánětlivé cytokiny (např. tumor-nekrotizující faktor  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] a interleukiny). To vede k infiltraci poškozené tkáně aktivovanými leukocyty, aktivaci trombocytů a mikrovaskulární dysfunkci. (41; 42; 43)

### 1.3 Patogeneze aterosklerózy

Jak již bylo zmíněno výše, nejčastější příčina infarktu myokardu je kritické zúžení nebo uzávěr věnčité tepny na podkladě koronární aterosklerózy. Mezi rizikové faktory rozvoje aterosklerózy patří mužské pohlaví, věk, genetická predispozice, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kouření, hypercholesterolemie a obezita. Patofyziologický mechanismus vzniku vzniku vulnerabilního plátu, jeho ruptury a následné trombózy je uveden na obrázku č. 2.



Obrázek 2 Patofyziologický mechanismus vzniku vulnerabilního plátu, jeho ruptury a následné trombózy. MMP: matrix metaloproteinázy, SMC: hladké svalové buňky, TF: tkáňový faktor. Převzato z (44).



Při patogenezi aterosklerózy dochází nejprve uvedenými rizikovými faktory k poruše endotelu, což vede k prostupu LDL částic a monocytů do cévní stěny. LDL částice se modifikují a aktivují imunitní systém na buněčné i humorální úrovni. Z monocytů se v subendoteliálním prostoru stávají makrofágy a akumulují v sobě velké množství cholesterolu – vznikají tzv. pěnové buňky. Tyto buňky produkují tkáňový faktor a řadu prozánětlivých faktorů vč. TNF- $\alpha$ , interleukinů a metaloproteináz. Uvnitř aterosklerotického plátu podléhají pěnové buňky apoptóze. Vzniká jádro plátu složené z extracelulární matrix, které obsahuje cholesterol a jeho estery. Jádro je obklopeno fagocyty a fibrózní tkání, kterou produkují aktivované buňky hladkého svalstva cévy. Část této tkáně, která odděluje jádro od lumen cévy a je pokryta vrstvou endotelu cévy, se nazývá fibrózní čepička (angl. cap). (45; 46; 12) Vznik a vývoj aterosklerotických plátů je pomalý a trvá několik desítek let. S časem velikost aterosklerotického plátu progreduje, nejprve extraluminálně a následně intraluminálně, a dochází ke stenóze tepny a snížení dodávky krve do myokardu.

V patogenezi infarktu se dále uplatňuje několik procesů. S rostoucí tloušťkou intimy je potřeba větší zásobení živinami. To je zajišťováno vasa vasorum, které rostou ze zevních vrstev tepny a zajišťují dodávku živin do medie a intimy. Tyto malé cévy jsou ale tenkostěnné a jejich endotel není většinou intaktní. Ruptura těchto cév a následné krvácení způsobuje progresi velikosti aterosklerotického plaku. Membrána erytrocytů je navíc bohatá na lipidy, a tak v konečném důsledku krvácení do plaku zvýší podíl lipidů a zánětlivé odpovědi. (47)

Další mechanismus je eroze fibrózní čepičky. Endotelové buňky, které jsou v blízkosti aktivovaných makrofágů, podléhají apoptóze a do lumina cévy se obnažuje protrombogenní subendoteliální fibrozní tkáň, kde vzniká přisedlý trombus. Tento trombus se může rozpustit, zůstat stacionární a následně se stát součástí cévní stěny, nebo dále progredovat a způsobit totální nebo subtotální okluzi tepny. (48)

Posledním procesem je ruptura (fisura) plátu. Vystupňovaná zánětlivá reakce snižuje syntézu kolagenu inhibicí buněk hladkého svalstva a způsobuje i jejich apoptózu.

Metaloproteinázy, které jsou upregulovány zánětlivými cytokiny jako např. TNF- $\alpha$ , degradují fibrózní tkáň. Fibrózní čepička, která je neustále vystavena tenzním silám, se stává tenčí až dojde k ruptuře. Jádro aterosklerotického plátu se dostává do styku s lumenem cévy. Jádro je díky přítomnosti tkáňového faktoru a kolagenu vysoce protrombogenní. (49; 12) Opět vzniká trombus, který se mění v závislosti na čase. Zpočátku je tvořen aktivovanými destičkami a menším množstvím fibrinu (bílý trombus). S narůstající velikostí trombu narůstá i počet fibrinových vláken, která zachytávají erythrocyty (červený trombus). Trombus může obturovat celou tepnu nebo jeho části mohou embolizovat a způsobit periferní uzávěr tepny.

## 1.4 Epidemiologie

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) způsobily v roce 2013 celosvětově přibližně za 17,3 milionů úmrtí (31,5 % všech úmrtí). (50) Předpokládá se, že v roce 2030 budou kardiovaskulární choroby celosvětově zodpovědné za 24 milionů úmrtí ročně. (51) V evropských zemích jsou KVO zodpovědné za 4 milionů úmrtí ročně (45 % všech úmrtí), z čehož na koronární nemoc umírá 1,7 milionů obyvatel (20 % všech úmrtí). (50) Mortalita na ICHS byla v roce 2016 v České republice v porovnání s Evropou vyšší (287 úmrtí na 100 000 obyvatel vs. 118 úmrtí na 100 000 obyvatel). (52)

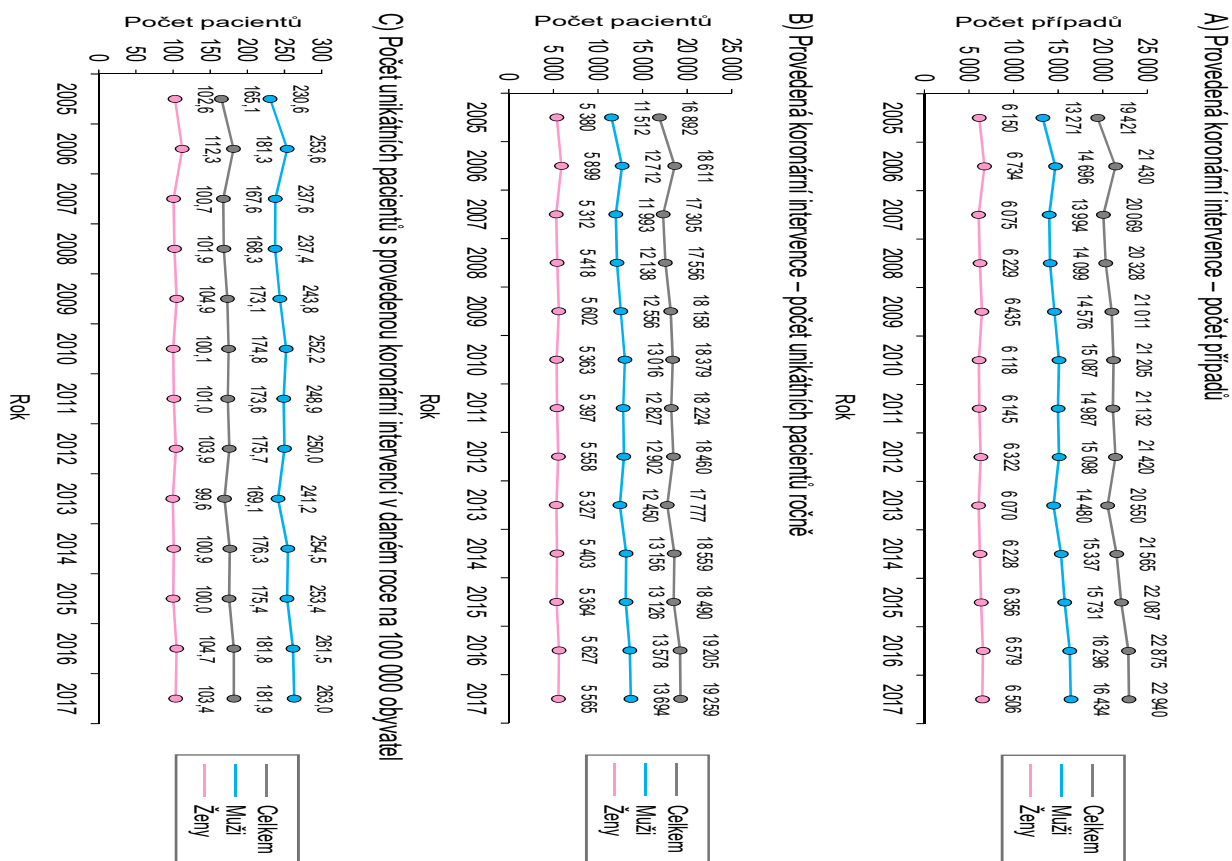
V České republice lze epidemiologické údaje o ICHS získat z dat Českého statistického úřadu (mortalita), z dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (Národní registr kardiovaskulárních intervencí a národní registr hospitalizací) a ze 3 podrobných registrů CZECH-1, CZECH-2 a CZECH-3, které byly provedeny ve spolupráci s ČKS v letech 2005, 2012 a 2015 a zahrnují detailní informace neselektované skupiny pacientů s akutním koronárním syndromem.

V České republice se pohybuje incidence akutního koronárního syndromu okolo 200-230 případů na 100 000 obyvatel za rok a incidence potvrzeného infarktu myokardu je okolo 160-180 případů na 100 000 obyvatel za rok. (1; 53) V posledních letech se díky zlepšování

prevence snižuje incidence infarktu myokardu. (54) Kromě krátkodobého růstu incidence mezi lety 2000-2004, klesá i incidence NSTEMI. Tento krátkodobý výkyv je dáván do souvislosti s širokým rozšířením laboratorního testování troponinu, a tedy vyšší mírou záchytu NSTEMI.

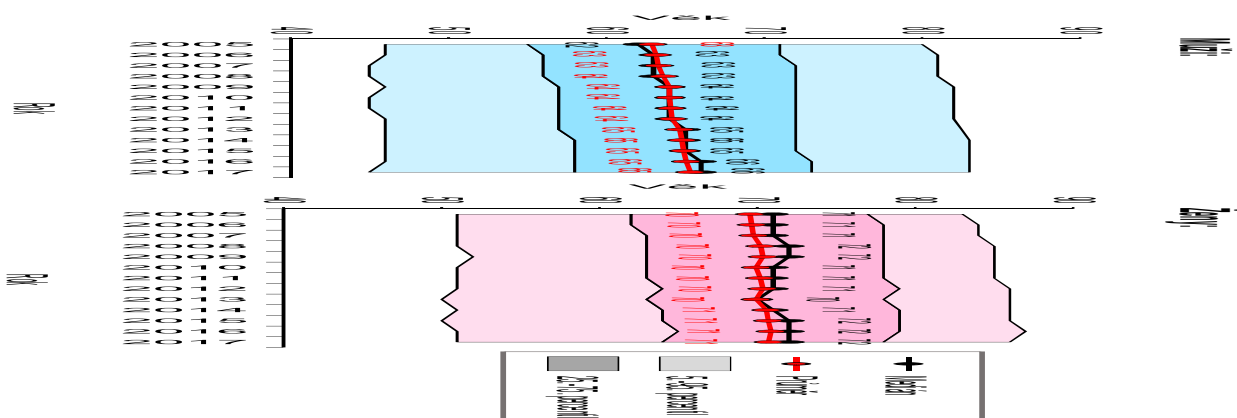
V Evropských zemích se incidence STEMI pohybuje mezi 44-142 případů na 100 000 obyvatel za rok (55), v České republice je incidence STEMI okolo 60-70 případů na 100 000 obyvatel za rok. (1; 53) I když se prevence a terapie kardiovaskulárních chorob neustále zlepšuje, zůstávají tato onemocnění nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Nelze opomenout i vysokou morbiditu a socioekonomický dopad tohoto onemocnění.

V České republice je každý rok provedeno kolem 22 500 kardiovaskulárních intervencí. (56) V roce 2017 se v ČR celkem provedlo 24 460 koronárních intervencí a 1 520 nekoronárních intervencí. Více byli zastoupeni muži, v roce 2017 to bylo 16 434 (asi 72 %). U žen se v roce 2017 provedlo 6 405 intervencí (asi 28 %). Počet koronárních intervencí mezi lety 2005 až 2017 ukazuje obrázek č. 3.



Obrázek 3 Počet případů zaznamenaných v registru NRKI v letech 2005-2017. Převzato z (56).

Průměrný věk mužů, kteří podstoupili v roce 2017 koronární intervenci byl 65 let, což je nárůst oproti roku 2005, kdy byl průměrný věk 63 let. Věk pacientů s provedenou koronární intervencí v letech 2005-2017 podle pohlaví je uveden na obrázku č. 4.



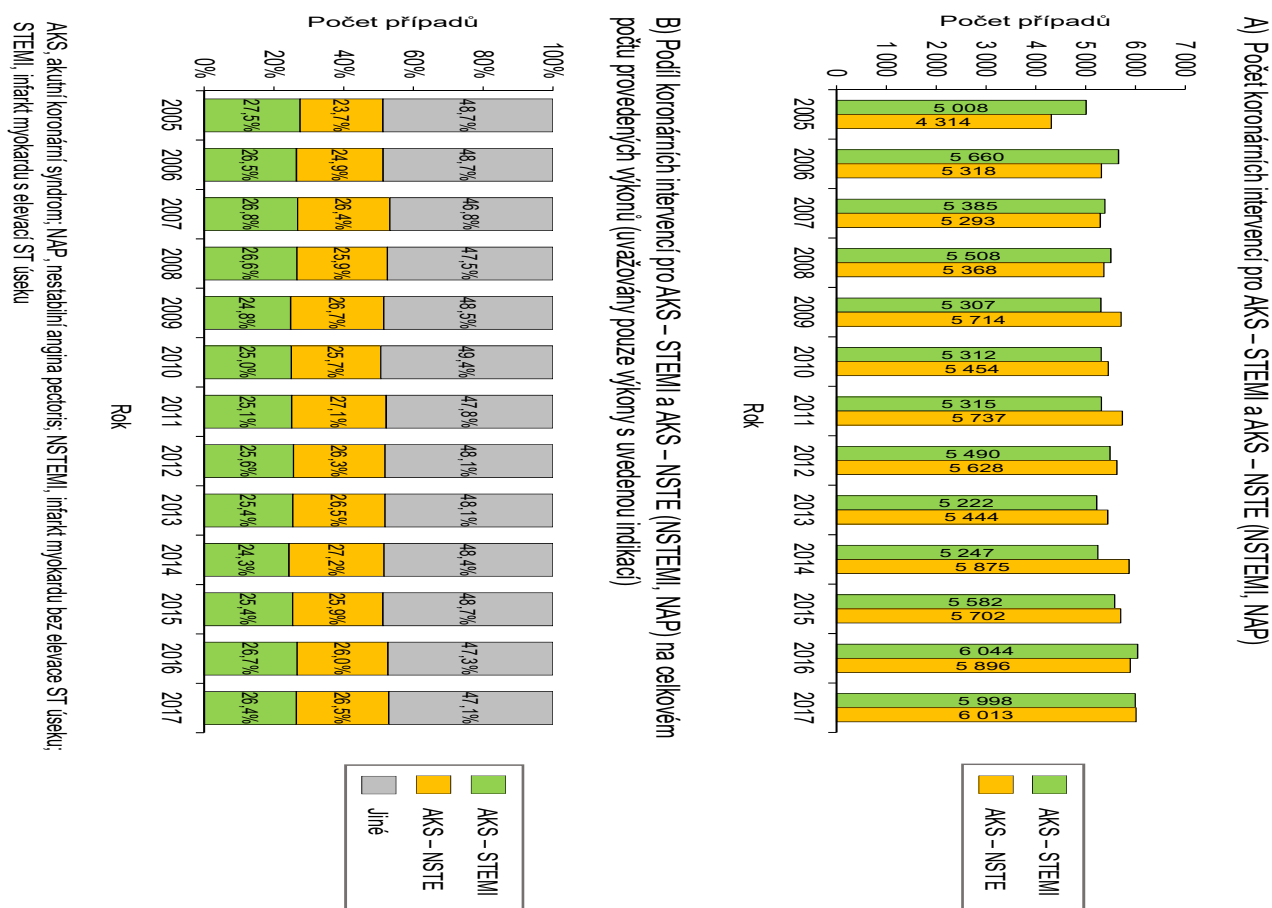
Obrázek 4 Věk pacientů s provedenou koronární intervencí v letech 2005-2017 podle pohlaví. Převzato z (56).

Nejčastějším důvodem k intervenci je akutní koronární syndrom (v roce 2017 asi 53 %).

Z toho polovina byla pro STEMI a polovina pro NSTEMI a nestabilní anginu pectoris. (56)

Počet a podíl výkonů pro akutní koronární syndrom v letech 2005-2017 je uvedeno na obrázku

č. 5.



Obrázek 5 Počet a podíl výkonů pro akutní koronární syndrom v letech 2005-2017. Převzato z (56).

Urgentní koronarografie u pacientů se STEMI je v ČR provedena u většiny pacientů (94 % dle registru CZECH-2 s následnou PCI u 88% pacientů). (57) Česká republika se tak v Evropě drží na přední příčce v procentuálním zastoupení pacientů se STEMI, kteří podstoupí primární perkutánní angioplastiku. (55)

Z registrů CZECH vyplývá, že pacienti s NSTEMI, kteří jsou přijati do regionální nemocnice, jsou indikováni k provedení koronarografie v průběhu hospitalizace v asi 65-85 % případů. Příčin je několik. Za prvé, asi 20 % pacientů je objednáno k provedení koronarografie

elektivně po propuštění z nemocnice. Za druhé, asi 12 % pacientů odmítne převoz do kardiocentra k provedení koronarografie. A za třetí, pacienti jsou dle ošetřujících lékařů nevhodní pro převoz do PCI centra.

Z registrů CZECH je patrný posun v charakteristice pacientů. U pacientů s AKS se zvyšuje podíl zastoupení mužů, věk, aktivní kuřáctví a dyslipidémie. (58)

**Tabulka č. 1: Trendy v charakteristice pacientů podle registrů CZECH 1-3**

Klinická charakteristika		CZECH-1 (N=1921)	CZECH-2 (N=1221)	CZECH-3 (N=1754)
Věk (roky, průměr)		66	68	68
Muži (%)		59	62	66
Aktivní kouření (%)		23,9	26,7	26
Diabetes 2. typu (%)		32,0	34,4	31
Dyslipidémie (%)		39,7	47,6	47,2
Hypertenze (%)		69,3	71,7	72,4
Anamneza (%)	CMP	10,7	8,4	8,3
	IM	26,9	24,7	22,4
	PCI	15,4	20,4	21,1
	CABG	7,4	9,6	8,6

**Tabulka č. 2: Hospitalizační mortalita v České republice u pacientů dle diagnózy podle registrů CZECH 1-3 (59; 1; 53)**

		CZECH-1	CZECH-2	CZECH-3
<b>Mortalita za hospitalizace (%)</b>				
	STEMI	8,6	6,1	7,5
	NSTEMI	3,3	6,7	4,1
	NAP	1,3	0,5	0

#### 1.4.1 Mortalita akutní fáze AIM

Mortalita hospitalizovaných pacientů se STEMI se v Evropské unii pohybuje v rozmezí 4-12 %. (60) Dle nedávné metaanalýzy mají pacienti se STEMI vyšší 30denní mortalitu v porovnání s pacienty s NSTEMI (OR = 1.55, 95 % CI [1.16–2.06] p = 0.00025).

(61)

Krátkodobé a dlouhodobé přežívání pacientů s IM po mimonemocniční srdeční zástavě (OHCA – out of hospital cardiac arrest) a pacientů s akutním IM (STEMI nebo NSTEMI) bez OHCA porovnávala norská studie z roku 2018. Hospitalizační mortalita pacientů po OHCA byla 68,1 % s nejvyšším počtem úmrtí v prvních 5 dnech. Hospitalizační mortalita pacientů se STEMI či NSTEMI bez OHCA se nelišila (cca 95 %). 30denní mortalita pacientů s OHCA byla 63 %, se STEMI bez OHCA 94 % a NSTEMI bez OHCA 93 %. (62)

Hospitalizační mortalita pacientů se STEMI a kardiogenním šokem je přibližně 40-50 %, z toho 20 % pacientů zemře již na katetrizačním sále. (63; 64) Incidence kardiogenního šoku u AIM je cca 7,5 %. (65)

V České republice se tato mortalita u neselektovaných pacientů s AIM pohybuje okolo 7,5 %. (53; 56) Hospitalizační mortalita u pacientů se STEMI je přibližně 6 % a 30denní mortalita přibližně 7 %. Hospitalizační mortalita a 30denní mortalita pacientů s NSTEMI, kteří nebyli přijati pro akutní srdeční selhání nebo resuscitaci, přibližně kolem 4 %. U pacientů s NSTEMI s akutním srdečním selháním se hospitalizační mortalita pohybuje kolem 10 % a u NSTEMI po OHCA kolem 26 %. Mortalita pacientů s nestabilní anginou pectoris je nízká (0,5 % u hospitalizovaných pacientů a 1,6 % 30denní mortalita). (1)

#### **1.4.2 Dlouhodobý osud pacientů po akutním infarktu myokardu**

Za posledních 30 let klesla krátkodobá i dlouhodobá mortalita u pacientů po IM o více jak 50 %. (66) To lze přičíst nejen časnému invazivnímu řešení IM, ale i sekundární prevenci KVO. Přesto ale morbidita a mortalita pacientů po IM zůstává vysoká. Pacienti 1 rok po IM mají asi dvojnásobně vyšší riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací. (67)

Pacienti po IM jsou ohroženi vznikem reinfarktu a rekurentního infarktu myokardu. Reinfarkt je definovaný jako IM, který vzniká do 28. dne od prvního IM. Rekurentní IM vzniká po 28. dni. (68)

Kumulativní incidence reinfarktu je přibližně 2 %. Přibližně ¾ případů jsou způsobeny trombózou stentu. Nezávislý rizikový faktor vzniku reinfarktu je kouření tabákových výrobků. (69)

Asi u desetiny pacientů po IM dochází k rekurenci infarktu. (70) Asi polovina případů je způsobena vznikem ST. (69) Nejsilnějšími prediktory rekurentního IM jsou nízká glomerulární filtrace ledvin, diabetes a věk. Mortalita je u pacientů s rekurentním IM významně vyšší (přibližně 20 %) v prvních 7 dnech. Riziko úmrtí je u těchto pacientů dvojnásobné v porovnání s pacienty bez rekurentního IM. Jednoroční mortalita pacientů po rekurentním IM je přibližně 38 %. (70)

Dalším významným faktorem, který přispívá k morbiditě a mortalitě pacientů po IM, je vznik srdečního selhání jako důsledek IM. Srdeční selhání je klinický syndrom způsobený strukturální nebo funkční srdeční abnormalitou, která má za následek nedostatečné vypuzování nebo plnění srdeční komory. Tento syndrom je spojený s typickými symptomy jako jsou únava, otoky dolních končetin a dušnost atd. (71) Infarkt myokardu je nejčastější příčina vzniku srdečního selhání. (72) Incidence vzniku srdečního selhání po IM se dle literatury pohybuje přibližně mezi 16-36 %. (73; 74; 75) Pacienti se srdečním selháním v důsledku IM mají 4-5x vyšší jednoroční mortalitu než pacienti po IM bez srdečního selhání. (76)

Pacienti se STEMI mají v dlouhodobém horizontu v porovnání s pacienty s NSTEMI vyšší kumulativní riziko smrti a to kvůli vyšší mortalitě v prvních třech měsících od IM. Z dlouhodobého hlediska mají však pacienti s prodělaným NSTEMI horší prognózu - jsou to totiž často starší pacienti s větším počtem komorbidit a komplexnějším koronárním nálezem. (77; 78) Navíc, pacienti se STEMI jsou ve vyspělých zemích v dnešní době rutinně transportováni na katetizační sál, kdežto pacienti s NSTEMI jsou indikováni k provedení SKG více selektivně (zejm. na základě přidružených onemocnění a rizik). To ještě více přispívá k odlišné dlouhodobé prognóze pacientů se STEMI a NSTEMI. Jednoroční mortalita pacientů se STEMI se pohybuje mezi 9-10 % a u NSTEMI kolem 12 %. (79; 80)



V České republice se dle NRKI 1roční mortalita pacientů s akutním koronárním syndromem pohybuje okolo 9 %. (2) U STEMI je 1roční mortalita přibližně 13 %, u NSTEMI cca 8 %.

V České republice zemře do 10 let od prodělání STEMI asi třetina pacientů. Jako hlavní příčiny jsou úmrtí z kardiovaskulárních (70 %) a onkologických příčin (15 %). (81) Mezi prediktory dlouhodobě mortality patří diabetes mellitus, kardiogenní šok, hypertenze, předchozí IM, současné kouření, IM přední stěny, vyšší KILLIP klasifikace, vyšší tepová frekvence a vyšší věk. (82)

Infarkt myokardu s mimonemocniční zástavou srdce má v krátkodobém horizontu horší prognózu, v dlouhodobém horizontu se prognóza neliší od prognózy pacientů bez OHCA. Kumulativní mortalita pacientů s IM po OHCA po 8 letech je cca 50 %. Pacienti, kteří přežijí prvních 30 dní, mají dlouhodobou mortalitu stejnou jako pacienti s IM bez OHCA (po 8 letech přežívá cca 60-77 % pacientů). (62) Jiné studie uvádí 5leté přežívání u pacientů po OHCA s předpokládanou kardiální etiologií mezi 41-84 %. (83; 84; 85)

Podobně jako OHCA ovlivňuje prognózu pacientů s IM také vznik kardiogenního šoku. Dle studie GUSTO-I mají ale po prvním roce pacienti se STEMI, kteří byli hospitalizováni s kardiogenním šokem, stejnou mortalitu (2-4 % ročně) jako pacienti, kteří šok neprodělali. (86)

## **1.5 Léčba akutního infarktu myokardu**

Na začátku 20. století bylo v odborné literatuře popsáno, že akutní infarkt myokardu je způsoben trombózou v koronárním řečišti. Terapie spočívala v absolutním klidu na lůžku a délka hospitalizace trvala přibližně šest týdnů. Mortalita do jednoho měsíce se pohybovala kolem 40 % a do jednoho roku až 60 %. (87) První pokles mortality na akutní infarkt myokardu z 40 % na 15 % byl zaznamenán po zavedení koronárních jednotek, a to díky redukci úmrtí na komorové arytmie a AV blokády. (88)

Na začátku 80. let 20. století byly poprvé prezentovány angiografické nálezy pacientů se STEMI. Většina pacientů s infarktem myokardu měla koronarograficky prokazatelný trombus koronární tepny. Vznikla hypotéza, že rozrušení trombu a zprůchodnění koronární tepny by mohl být nový terapeutický postup u akutního infarktu myokardu. (89)

Začalo se tedy experimentovat s používáním trombolitik, což byl důležitý důkaz prospěchu z rychlé rekanalizace infarktové tepny. (89; 91; 92) Jako první trombolitikum se používala fibrin-neselektivní streptokináza. Toto trombolitikum je získáváno z hemolytických streptokoků a po podání jedné dávky dochází v těle ke vzniku protilátek, které vedou ke snížení účinnosti a potenciální imunitní reakci po opakovaném podání. Streptokináza i dnes zůstává celosvětově široce rozšířena, a to především díky své nízké ceně. Do druhé, modernější skupiny tzv. fibrin-selektivních trombolitik patří tkáňový aktivátor plasminogenu (t-PA, altepláza) a jeho deriváty. Výhoda této skupiny je zejména ve vyšší účinnosti rozpouštění trombu a nízké tendenci k depleci koagulačních faktorů.

S trombolytickou terapií infarktu myokardu byl v 80. letech proveden velký počet studií. Trombolytika se zprvu aplikovala přímo do koronární tepny, ale z pozdějších prací vyplývá, že systémové podávání má stejný účinek jako lokální. (93) První studie, které prokázaly snížení mortality při použití trombolytické terapie u infarktu myokardu, byly studie GISSI-1 a ISIS-2. Pacienti, kteří dostali léčbu trombolytikem do 2 hodin od začátku symptomů, měli nižší mortalitu než později léčení. (94; 95)

Na počátku 80. let byla na trh představena altepláza (t-PA). Ve srovnání se streptokinázou redukovala altepláza více mortalitu, ale docházelo k většímu počtu hemoragických centrálních mozkových příhod (CMP). (96)

Trombolytická terapie byla velký krok dopředu v terapii infarktu myokardu, ale měla i řadu limitací – rekanalizace probíhala pomalu (přibližně 45-60 min po zahájení terapie), kompletní revaskularizaci s úplným průtokem (TIMI 3) přinášela jen u přibližně 55 % pacientů a způsobovala krvácivé komplikace, zejména intrakraniální krvácení. (97) Proto se hledala jiná

metoda k léčení akutního infarktu myokardu. Již první studie porovnávající perkutánní koronární intervenci (PCI) s trombolytickou terapií v léčbě akutního infarktu myokardu prokázaly superioritu PCI v nižší mortalitě, lepší funkci levé komory srdeční a nižší četnosti krvácivých komplikací. (98; 99) Další studie prokázaly lepší klinické výsledky při převozu pacienta s AIM do lokálního PCI centra v průběhu dvou hodin od počátku obtíží než při podání trombolitik v periferní nemocnici. (100; 101; 102)

Současná guidelines Evropské kardiologické společnosti stanovují primární PCI bez předchozího podání trombolitik jako terapii první volby, pokud může být provedena v doporučeném časovém intervalu.

## **1.6 Vznik a vývoj perkutánní koronární intervence a stentů**

V roce 1977 provedl Andres Gruntzig jako první na světě balónkovou angioplastiku při ošetření stenózy koronární tepny, což znamenalo obrovský pokrok na poli kardiovaskulární medicíny. Tato technika však byla zatížena mnohými problémy včetně akutního uzávěru intervenované tepny kvůli vzniku disekce s nutností provedení akutních aortokoronárních bypassů. (103; 104; 105) Mezi další problémy spojené s touto technikou patřila restenóza tepny (106; 107; 108; 109; 110), při které se uplatňovala zejména tzv. konstriktivní remodelace tepny (111; 112; 113; 114; 115), méně pak elastický recoil (116) a neointimální hyperplázie. (117; 118; 119)

Za druhou revoluci v intervenční kardiologii bývá označováno zavedení prostých kovových stentů (bare metal stent – BMS) do klinické praxe. První koronární stent byl implantován v roce 1986 Puelem a Sigwartem. Implantace stentu by měla rozšířit lumen tepny, stabilizovat aterosklerotický plát a vyřešit eventuální disekci tepny.

Krátkodobá i dlouhodobá účinnost implantace stentu závisí na typu materiálu a designu stentu, způsobu provedení implantace, protidestičkové terapii a charakteristice pacienta. Typ použitého kovu a design stentu ovlivňuje jeho vlastnosti (radio-opacita, flexibilita a radiální

síla). Dříve se používala nerezová ocel, ovšem stenty z tohoto materiálu byly málo flexibilní, a navíc díky přítomnosti niklu zvyšovaly riziko restenózy kvůli alergickým reakcím. V současné době se proto používá nejčastěji kombinace chrom-kobaltu. (120)

Riziko akutní reokluze intervenované tepny bylo zavedením stentů do klinické praxe redukováno na 1,5 %. I riziko časně restenózy bylo redukováno ze 32 % na 22 % v průběhu sledování 7 měsíců od intervence. (121) Z vyvolávajících příčin restenózy do popředí vystoupila neointimální hyperplázie v místě implantovaného stentu, která často vyžadovala opakovanou intervenci u velkého množství pacientů. (122; 123) Významnou limitací prostých kovových stentů bylo velké množství uzávěrů kvůli trombóze stentu (ST). Riziko úplného uzávěru stentu pro ST bylo v 90. letech až 25 % a to během prvních 14 dní. (124) Na vysokém procentu ST mohla mít podíl i méně účinná protidestičková léčba.

K dalšímu snížení rizika restenózy byly vytvořeny lékové stent (drug-eluting stent – DES). Kovovou výstuhu těchto stentů pokrývá polymer, který obsahuje antiproliferační lék. Polymery dělíme na nevstřebatelné – trvalé (k uvolňování léku do tkáně dochází difuzí) a vstřebatelné (lék se uvolňuje jak difuzí, tak degradací polymeru). U vstřebatelných polymerů je menší míra hypersenzitivní reakce a chronického zánětu v okolí implantovaného stentu. (125; 126)

Antiproliferační léky zasahují v různých fázích buněčného cyklu a potlačují neointimální proliferaci. Jako první byla použita látka sirolimus. V současné době se používá několik analog sirolimu (zotarolimus, everolimus, biolimus A9, novolimus a myolimus).

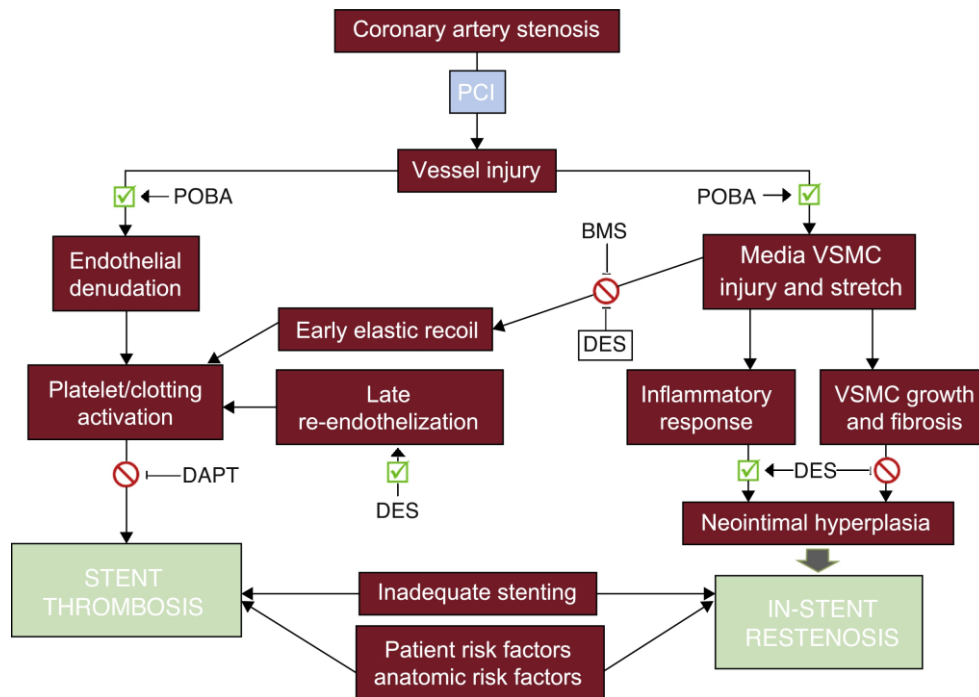
Dle použitého kovu, polymeru a antiproliferačního léku dělíme DES na několik generací. 1. generace DES je složena z nerezové oceli a nevstřebatelným polymerem, který obsahuje sirolimus nebo paclitaxel. Modernější 2. generace DES má již tenčí chrom-kobaltovou výstuhu, biokompatibilní polymer a antiproliferační lék everolimus či zotarolimus. Jako 3. generaci označujeme stenty se vstřebatelným polymerem a antiproliferačním lékem, který často

bývá pouze lokalizovaný abluminálně. Všechna tato vylepšení vedla k dalšímu snížení počtu revaskularizací, infarktu myokardu a ST. (127; 128)

Jako další revoluci v kardiiovaskulární medicíně lze považovat vyvinutí vstřebatelných stentů. Potenciálně by měly vyřešit „nedostatky“ kovových stentů. Jejich úplná resorbce by měla navrátit stentované tepně normální vazomotoriku a endoteliální funkci, snížit incidenci pozdních a velmi pozdních ST (a potenciálně redukovat délku duální antiagregační terapie) (129), umožnit budoucí koronární intervence včetně CABG a zlepšit neinvazní zobrazení koronárního řečiště (CT, MRI) odstraněním artefaktů způsobené kovovými stenty (130). Mezi nevýhody vstřebatelných stentů patří především tloušťka vláken. První studie se vstřebatelnými stenty byla publikována v roce 1992. (131)

## **1.7 Selhání stentu**

Použití současných moderních protidestičkových léků a nové generace DES zajišťuje výborný krátkodobý a střednědobý klinický osud pacientů se STEMI. Dva hlavní mechanismy selhání stentu jsou in-stent restenóza (ISR) a trombóza stentu (ST). V posledních letech incidence obou těchto fenoménů klesá. V současné době se incidence ISR pohybuje přibližně kolem 8 %. (132; 133) Incidence trombózy stentu první rok po implantaci stentu se v literatuře udává přibližně 0,5 – 2 %. (134; 135; 136) Ze současných studií se zdá, že pro trombózu a restenózu je v mnoha případech společným mechanismem selhání stentu proces zvaný neoateroskleróza.



**Obrázek č. 7:** Patofyziologie in-stent restenózy a trombózy stentu. Balónková dilatace stenotické tepny způsobuje mechanické poškození tepny s obnažením subendotelu, aktivaci zánětlivé odpovědi a následnou fibrózou a neointimální proliferací. Implantace stentu může některé tyto pochody zastavit, zároveň ale působí jako další aktivátor zánětlivé odpovědi. Vznik in-stent restenózy a trombózy stentu mohou dále ovlivnit další rizikové faktory (technika výkonu, charakteristika pacientů, typ koronární léze, antiagregační léčba). BMS – nelékové kovové stenty, DES – lékové stenty, PCI – perkutánní koronární intervence, POBA – prostá balónková angioplastika, VSMC – buňky hladkého svalstva cévy. Převzato z (137)

### 1.7.1 Restenóza stentu

Restenózu po koronární intervenci lze rozdělit na tři fáze. První fáze je prostá elastická reakce tepny na roztažení balonkem, tzv. akutní elastický recoil, ke kterému dochází minuty až hodiny po intervenci a podílí se na vzniku restenózy až z 50 %. Tato fáze je minimalizována implantací stentu.

Do druhé fáze zařazujeme tvorbu nástěnného trombu v místě poškozeného endotelu, tedy v místě, kde dilataci tepny balonkem došlo k obnažení subendoteliální vrstvy.

Vlivem přepětí tepny při PCI a přítomnosti cizího tělesa (stentu) v tepně se rozvíjí lokální zánětlivá reakce, která vede k replikaci buněk hladkého svalstva v tunica media, jejich

migraci do intimy a produkci extracelulární matrix. Tato třetí fáze se na vzniku restenózy v dnešní době uplatňuje nejvíce a nazýváme ji jako tzv. neointimální proliferace. (138; 113)

Po implantaci stentu dochází k přerůstání buněk endotelu přes vlákna stentu, tzv. endotelizace. Nejrychleji tento proces probíhá u BMS, kde k úplné endotelizaci dochází přibližně za 3-4 měsíce. (139; 140)

V případě DES je akcentovaný proces zvaný *delayed arterial healing*, což je patofyziologický proces charakterizovaný poruchou endotelu (pomalejší endotelizace stentu a porucha bariérové funkce), přetrvávajícím ukládáním fibrinu a pokračujícím zánětem cévních stěn. (141) *Delayed arterial healing* je spojen s řadou klinicko-patologických stavů, které zahrnují nejen pozdní ztrátu lumen (což může přispět k pozdní restenose), (142) ale také přetrvávající vazomotorickou dysfunkcí proximálně a distálně od implantovaného stentu (143), pozdní ST a *de novo* in-stent aterosklerózu. (144) Postmortem analýzy provedené 40 měsíců po implantaci DES potvrdily špatnou endotelizaci až u 45 % pacientů. (145) DES nových generací ale již tyto limitace překonávají.

*De novo* in-stent ateroskleróza (neoateroskleosa) může významně ovlivnit dlouhodobý osud nemocných. Je charakterizována prostupem makrofágů do neointimy, rozvojem fibroateromu s tenkou čepičkou a rupturou plaku. Špatná bariérová funkce endotelu se zdá být zásadní pro rozvoj neoaterosklerózy. U DES (první i druhé generace) je rozvoj neoaterosklerózy oproti BMS častější (31 % pro první generaci DES vs. 16 % pro BMS,  $P < 0,001$ ) a rychlejší (420 dní (interquartile range [IQR] 361–683 dní) pro DES první generace vs. 2160 dní (IQR 1800–2880 dní) pro BMS,  $P < 0,001$ ). (146)

Dle jedné studie je výskyt neoaterosklerózy (definované jako 1mm ztlustění při OCT vyšetření) u DES při 5letém sledování až 40,9 %. (147)

Zdá se, že přítomnost cytostatika působí jako kauzální faktor rozvoje neoaterosklerózy. (148; 146; 149) Neoateroskleróza hraje roli ve vyšší incidenci opožděné restenózy a trombózy stentu (150; 151) U Absorb BVS byl také popsán rozvoj neoaterosklerózy, incidence ovšem

není přesně známá – dle registru INVEST byla incidence neoaterosklerotických změn v neointimě 28 % v mediánu sledování 4,7 let. (152)

Při terapii in-stent restenózy BMS nebo DES je v dnešní době dle guidelines možné implantovat DES nebo použít dilataci balónkem potaženým cytostatikem. (153)

### 1.7.2 Trombózy stentu

Po implantaci stentu dochází k aktivaci hemostatického systému, který může vést k trombóze stentu. Trombus je tvořen destičkami, fragmenty fibrinu a leukocyty (neutrofilů a eozinofilů). (154) Od roku 2006 se používá nová klasifikace trombóz stentů, která je rozdělena podle angiografických a postmortálních důkazů trombózy na definitivní, pravděpodobné a možné. Z časového hlediska byly trombózy rozděleny na časné (do 1. dne od implantace stentu), subakutní (od 1. do 30. dne), pozdní (od 30. dne do dne 360) a velmi pozdní (od 360. dne). Klasifikace ST je uvedena v tabulce č. 3. (155)

**Tabulka č. 3 - Klasifikace trombóz stentu**

Diagnostická kritéria ST	
<b>Definitivní ST</b>	Přítomnost akutního koronárního syndromu spolu s angiografickým nebo autoptickým průkazem trombu nebo uzávěru stentu
<b>Pravděpodobná ST</b>	Jakékoliv nevysvětlené úmrtí do 30 dnů po implantaci stentu nebo infarkt myokardu v oblasti stentované tepny bez angiografického průkazu
<b>Možná ST</b>	Jakékoliv nevysvětlené úmrtí po 30 dnech od implantace stentu
Klasifikace ST dle časového hlediska	
<b>Časné ST</b>	do 1. dne od implantace stentu
<b>Subakutní ST</b>	od 1. do 30. dne
<b>Pozdní ST</b>	od 30. dne do 360. dne
<b>Velmi pozdní ST</b>	od 360. dne

Obecně platí, že časné ST jsou častější než pozdní ST, a představují 50-70 % všech případů. (156; 157) V posledních letech bylo dosaženo významného pokroku při snižování výskytu ST. Nedávné rozsáhlé registry ukazují, že při použití současných antitrombotických terapií a moderní generace DES je výskyt časné ST pod 1 %. (158; 159; 160) Navíc nedávna



systematické přezkoumání randomizovaných studií s implantací DES ukázala po 9-12 měsících sledování medián výskytu definitivního ST 0,61 %. (161)

Mechanismus trombózy koronárních stentů je složitý. Byla zjištěna řada rizikových faktorů, které přispívají k trombóze stentu: rizikové faktory související s technikou výkonu, charakteristikou pacientů, typem koronárních lézí, antiagregační léčbou a s typem použitého stentu. (162)

#### 1.7.2.1 Rizikové faktory specifické pro pacienta

Mezi rizikové faktory specifické pro pacienta patří snížená srdeční funkce, diabetes mellitus, chronická renální insuficience, kouření a narušená odpověď na léčbu antagonisty adenosindifosfátového (ADP) receptoru.

Bylo zjištěno, že snížená funkce levé komory srdeční pod 40 % ejekční frakce zvyšuje 2,3násobně riziko ST. (163)

Pacienti s diabetem mají obecně zvýšené kardiovaskulární riziko. V jejich organismu perzistuje v malém měřítku chronický zánět. V některých studiích bylo zjištěno propojení mezi diabetem a polymorfismem v genech pro TNF- $\alpha$  a IL-6. (164; 165; 166; 167) Podle studií je riziko ST u diabetiků (zejm. s multi-vessel disease) o 1,8krát vyšší než u nediabetiků. (168; 163)

Chronické renální insuficience je nezávislý prediktor jednorocní definitivní nebo pravděpodobné ST u pacientů po implantaci DES (zvýšení rizika o přibližně 40 %). (169) Stejně tak pokračování v kouření zvyšuje až pětinasobně riziko subakutní ST. (170)

Různá odpověď na terapii antagonisty ADP receptorů také zvyšuje riziko ST. Farmakogenetické testování dokáže identifikovat rizikové pacienty s genetickým polymorfismem enzymů, které jsou nutné pro metabolismus clopidogrelu a tedy účinnou antiagregační terapii. (171; 172; 173) Pacienti s vysokou aktivitou destiček i při terapii clopidogrelem mají až devíti násobné riziko ST. (174) Žádná studie však zatím nedokázala

prokázat, že zvýšení intenzity protidestičkové terapie vede k významnému snížení rizika ST. (175; 176; 177)

Stále existují pochybnosti o současném používání clopidogrelu a inhibitorů protonové pumpy (PPI). Clopidogrel a PPI jsou metabolizovány pomocí enzymu CYP2C19. PPI mohou účinkovat jako inhibitor a substrát pro CYP2C19 a proto u pacientů léčených clopidogrelem mohou snižovat protidestičkový účinek. Také byl u PPI popsán prozánětlivý účinek díky zvýšení hladiny IL-6. (178; 179; 180) V metaanalýze studií sledující pacienty při terapii clopidogrelem a PPI bylo popsáno signifikantně vyšší riziko kardiovaskulárních příhod, ST a infarktů myokardu po PCI. (181)

Z farmakodynamických studií bylo zjištěno, že největší lékové interakce jsou u omeprazolu a esomeprazolu, nejmenší u pantoprazolu a rabeprazolu. (182) Nebyla pozorována žádná interakce při terapii PPI a prasugrelem/ticagrelorem.

#### 1.7.2.2 Rizikové faktory související s lézemi

Mezi rizikové faktory související s lézemi patří zejména komplexnost léze. (163) Léze se klasifikují se na 4 kategorie (A, B1, B2, C) dle lokalizace, vinutosti, délky postiženého úseku, angulace segmentu, přítomnosti trombu a postranní větve koronární tepny. (183; 184) Typ C zvyšuje riziko ST lékového stentu přibližně dvojnásobně. (185)

#### 1.7.2.3 Procedurální rizikové faktory

Další rizikové faktory pro časný ST jsou procedurální. Patří mezi ně špatná velikost stentu, malapozice stentu, špatná expanze, reziduální disekce, zhoršený průtok TIMI a reziduální onemocnění proximálně nebo distálně od implantovaného stentu. (156; 186)

K malapozici stentu dochází, pokud vznikne mezi stěnou tepny a stentem prostor, který je větší než tloušťka vlákna stentu. Malapozice je nejčastější příčina ST ve všech časových horizontech. (152; 187; 188; 189) Bylo také zjištěno, že čím je větší malapozice stentu, tím je

míra smykového napětí vyšší. To vede k pomalejší endotelizaci a větší tendenci k aktivaci krevních destiček. (190; 191; 192)

#### 1.7.2.4 Rizikové faktory související s antiagregační terapií

Délka trvání a pravidelné užívání antiagregační terapie je velmi důležitý rizikový faktor pro ST. Obecný závěr z několika studií (OPTIMIZE, EXCELLENT, PRODIGY, RESET, SECURITY, ITALIC) je, že 6 měsíců trvající DAPT u pacientů s DES je non-inferiorní k 12 nebo 24 měsíců trvající DAPT. Je ovšem nutné brát v úvahu různorodost používaných stentů ve studiích, a tedy limitaci v interpretaci těchto dat.

V nedávné randomizované multicentrické studii bylo zjištěno, že prodloužení DAPT za hranici 12 měsíců snižuje riziko ST a infarktu myokardu za zvýšení rizika krvácení. Je nutno podotknout, že efekt se projevil zejména ve skupině s implantovaným DES první generace, kdežto ve skupině s DES druhé generace byl efekt minimální. (193)

Mezi dnes nejpoužívanější antiagregační léky patří kyselina acetylsalicylová (ASA), klopidogrel, prasugrel a tikagrelor.

Pokud není indikace k antikoagulační terapii je dnes doporučována u pacientů s akutním koronárním syndromem kombinace nízké dávky ASA a inhibitoru P2Y12 (přednostně prasugrel či tikagrelor, eventuálně klopidogrel) po dobu 12 měsíců. Brzké přerušení duální protideštičkové terapie je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů trombózy stentu. (194)

#### 1.7.2.5 Rizikové faktory specifické pro stent

Rizikové faktory související se stentem také ovlivňují riziko ST. Po implantaci BMS dochází k ST nejčastěji do prvního měsíce, po této době již výjimečně. Pozdní ST jsou kvůli výše zmíněnému *delayed arterial healing* spojeny více s DES.

První generace DES je spojena s vyšším rizikem kardiovaskulární smrti způsobeným vyšším výskytem ST. (195) Metaanalýzy ukázaly, že první generace stentů se sirolimem a paclitaxelem byly spojeny s mírným, ale významně zvýšeným rizikem ST, který trval 4-5 let

po implantaci stentu. (196; 197; 141; 198) Z tohoto důvodu byly vyvinuty nové generace DES s tenčími vlákny stentů (které snižují akutní poškození cév), s více biokompatibilními polymerními povlaky (jak neodbouratelnými, tak biologicky odbouratelnými) a s nižšími dávkami sirolimus-analogových léků. (158; 159) Všechna tato vylepšení by měla vést k lepší apozici stentu k cévní stěně, lepší endotelizaci, redukci tvorby trombu, a tedy snižovat incidenci ST.

Rychlost endotelizace stentu závisí na designu stentu (tloušťka vláken, typ polymeru, typ a dávka antiproliferačního léku) a rozsahu aterosklerotického postižení tepny. Tloušťka vláken stentu ovlivňuje endotelizaci velmi výrazně. Tloušťka vláken ovlivňuje smykové napětí a průtok krve, což ovlivňuje růst endotelu. (199; 200; 201) V multicentrické randomizované studii Absorb-STEMI TROFI II OCT byla sledována endotelizace vstřebatelného stentu Absorb BVS a kovového lékového stentu 2. generace (CoCr-EES). Po 6 měsících byla dle autorů endotelizace v obou skupinách stejná ( $99,4 \pm 1,0 \%$  vs.  $99,1 \pm 1,8 \%$ ,  $P=0,27$ ). Ovšem OCT metoda není schopna rozlišit mezi neointimou a trombem/fibrinem, a tak je závěr této studie sporný. (202)

U Absorb BVS je dalším důležitým faktorem, který velmi významně přispívá ke vzniku ST, strukturální diskontinuita stentu při nekompletní absorpci vláken stentu prolabujících do lumina. K tomu dochází na základě probíhající resorbce a nízké radiální síly stentu. Postupem času vzniká těchto diskontinuit ve stentu čím dál tím více. V studii Absorb Cohort B byly objeveny diskontinuity po dvou letech u 25 % stentů a po třech letech už u 42 % stentů. (203)

Zdá se, že malapozice Absorb BVS spojená s nevhodnou technikou implantace stentu je jednou z hlavních příčin vyšší míry ST. Nelze ovšem opomenout možný podíl zánětlivé reakci po implantaci BVS. Ta by se mohla lišit ve srovnání s permanentním kovovým DES druhé generace a také přispívat k ST. Zhodnocení tohoto patofyziologického mechanismu je proto důležité.

## 1.8 Vstřebatelné stenty

Vstřebatelné stenty 1. generace (bioresorbable vascular scaffold – BVS) byly široce používány od roku 2011 v denní klinické praxi a to i u pacientů s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI). V posledních studiích se ale ukázalo, že tyto vstřebatelné stenty 1. generace Absorb mají numericky více trombóz v časně i pozdní fázi po implantaci. (204; 205) V současné době se tak mohou užívat pouze v klinických, pečlivě monitorovaných studiích. (206) Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) je od září 2017 zcela stažen z trhu. V České republice je dostupný v současné době ke klinickému použití pouze stent Magmaris (Biotronik AG, Bülach, Switzerland) a DESolve BRS (Elixir Medical, Sunnyvale, California, USA). Dále jsou ve světě v klinických studiích testovány ART Pure (Arterial Remodeling Technologies SA; Paris, France), Fantom stent (REVA Medical, Inc., San Diego, CA) a MeRes (Meril Life Science, Gujarat, Indie). V tabulce č. 4 jsou uvedeny základní charakteristiky vstřebatelných stentů. V tabulce č. 5 jsou uvedeny současné poznatky z klinických studií vstřebatelných stentů.

**Tabulka č. 4 - Základní charakteristiky vstřebatelných stentů**

	<b>Materiál</b>	<b>Cytostatikum</b>	<b>Tloušťka vláken (mikrony)</b>	<b>Doba resorbce (měsíce)</b>
<b>Absorb BVS</b>	PLLA	everolimus	157	24-48
<b>DESolve Nx</b>	PLLA	novolimus	150	<24
<b>DESolve Cx</b>	PLLA	novolimus	120	<24
<b>ART Pure</b>	PDLLA	žadné	170	6
<b>Magmaris</b>	Magnesium	sirolimus	150	9-12
<b>Fantom</b>	Tyrosin polykarbonát	sirolimus	125	36
<b>MeRES</b>	PLLA	sirolimus	100	24

*PLLA – poly L-laktátová kyselina, PDLLA – poly DL- laktátová kyselina*

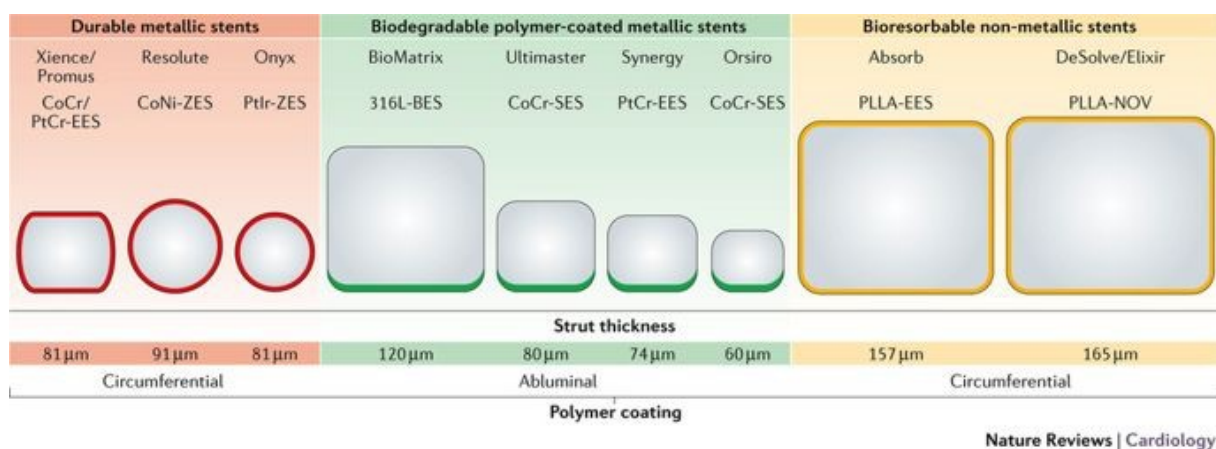
**Tabulka č. 5 – Současné klinické studie vstřebatelných stentů**

	Celkový počet pacientů	Angiografická data (měsíce)	Pozdní ztráta lumen (mm)	Dlouhodobé sledování (n)	ST (%)	Target-vessel revaskularizace (%)	citace
<b>Absorb BVS</b>	>30 000	6	0,19 ± 0,18	5 let (149)	2,4	6,6	(207; 208)
<b>DESolve Nx</b>	142	6	0,20 ± 0,32	5 let (122)	0	4,1	(209; 210)
<b>DESolve Cx</b>	50	6	0,18 ± 0,29	1 rok (50)	0	0	(209)
<b>ART Pure</b>	30	X	x	6 měsíců (30)	x	3,3	(211)
<b>Magmaris</b>	1010	6	0,44 ± 0,36	3 roky (117)	0	3,4	(212; 213)
<b>Fantom</b>	247	6	0,25 ± 0,40	2 roky (240)	0,8	2,9	(214)

### 1.8.1 Absorb BVS

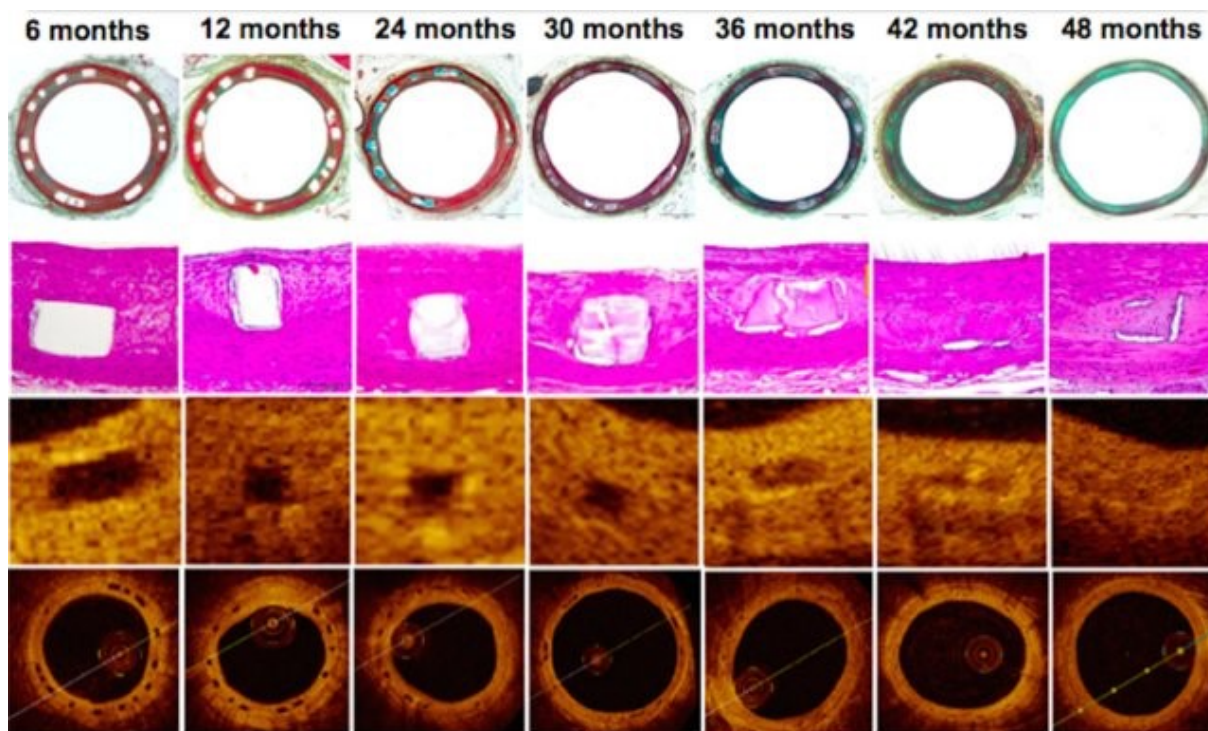
Absorb BVS je složen z polymeru poly-L-laktátové kyseliny (PLLA), která je potažena vrstvou poly-DL-laktátovou kyselinou (PDLLA) uvolňující difuzí cytostatikum everolimus. Obě kyseliny jsou hydrolyzovány (PDLLA ovšem rychleji) na krátké molekuly kyseliny laktátové, které vstupují do Krebsova cyklu za vzniku vody a CO<sub>2</sub>. PLLA má v porovnání s kovem menší radiální sílu, tuhost a tažnost, proto je potřeba k zachování dostatečné radiální síly stentu velká tloušťka a šířka vláken stentu (157 mikronů). I tak ovšem mají stenty Absorb jen asi poloviční radiální sílu v porovnání s metalickými stenty. (215) Procentuální pokrytí stěny cévy je vyšší u Absorb než u DES (27 % vs. 13 %). Všechny tyto

okolnosti vedou ke změně průtoku krve. Porovnání velikosti a tvaru Absorb stentu k jiným stentům je uvedeno na obrázku č. 5.



**Obrázek č. 5:** Porovnání velikosti a tvaru Absorb stentu k DES. Převzato z (216)

Z výsledku preklinických studií se předpokládalo, že doba resorpce bude u člověka 2-3 roky. (217) Při degradaci stentu dochází k aktivaci zánětlivé odpovědi – okolí stentu je infiltrováno neutrofilů, makrofágy a lymfocyty. Histologické preparáty a výsledky optické koherenční tomografie Absorb stentu na prasečím modelu v průběhu času jsou ukázány na obrázku č. 6.



**Obrázek č. 6:** Histologické preparáty a výsledky optické koherenční tomografie Absorb stentu na prasečím modelu v průběhu času. První řádek příčný průřez tepny, barvení Movatův pentachrom. Druhý řádek příčný řez vlákny stentu, barvení hematoxylin-eosin. Třetí příčný řez vlákny stentu, metoda OCT. Čtvrtý řádek příčný průřez tepnou, metoda OCT. Na obrázku je zobrazeno postupné vstřebávání stentu – je přítomna minimální zánětlivá reakce, žádná fibrinová depozita a kalcifikace vláken stentu. Převzato z (218)

Z preklinických studií na prasatech vyplývalo, že změny v minimálním rozměru lumen (MLD) před a po implantaci byly ve skupině s Absorbem menší než u chromkobaltového lékového stentu s everolimem (CoCr-EES). Mezi 12. až 42. měsícem docházelo ve skupině Absorb ke zvětšování lumen, zatímco ve skupině s CoCr-EES k tomuto fenoménu nedocházelo. Toto zjištění slibovalo pozitivní vliv na cévní remodelaci po implantaci Absorb. Již po prvním měsíci byly jak Absorby tak CoCr-EES pokryty neointimou i když u obou skupin se nacházela fibrinová depozita kolem vláken stentu. Zánětlivá reakce byla signifikantně více vyjádřena stentů Absorb v porovnání s CoCr-EES po celou dobu pozorování s maximem po 12 měsících. (219)

Na animálních modelech bylo dokázáno, že u stentů s tloušťkou vláken nad 100 $\mu$ m dochází ke zvýšení trombogenicity. U stentů s tloušťkou vláken nad 75 $\mu$ m se zpomaluje



endotelizace. Obecně je známo, že rychlost endotelizace je vyšší u zvířat než u lidí, a tak výsledky těchto studií je nutné u lidí posuzovat s rezervou. (199; 220)

Stenty Absorb byly poprvé testovány u lidí ve studiích ABSORB cohort A a B. První fáze studie (cohort A) zahrnovala 30 pacientů s jednou de novo stabilní koronární lézí. Pomocí multimodálního zobrazení (IVUS, OCT a multislice CT vyšetření) byla po 5 letech sledování prokázána dobrá účinnost tohoto stentu – riziko kardiovaskulární události bylo 3,3 %. (221; 222)

Druhá fáze studie (cohort B) zahrnovala 101 pacientů se stabilní ICHS, u kterých byl implantován Absorb stent. Pacienti byly rozděleni na dvě skupiny. Kontrolní invazivní zobrazení pomocí IVUS a OCT bylo u první skupiny provedeno v 6 a 24 měsících, u druhé skupiny ve 12 a 36 měsících. Byla prokázána bezpečnost stentu, dobrá endotelizace (96,69 % případů) a nízké riziko kardiovaskulární události. (203)

Na základě předchozích studií byly Absorb BVS uvedeny na trh ke klinickému používání v roce 2011.

Studie ABSORB II zahrnovala 501 pacientů s prokázanou myokardiální ischemií a stenózou jedné nebo dvou koronárních tepen, kterým byl implantován stent Absorb nebo Xience (everolimus-eluting metalický stent). Tato studie nebyla dostatečně statisticky silná, aby potvrdila superioritu stentu Absorb ve vazomotorické reaktivitě a noninferioritu v pozdní ztrátě lumen. Ve skupině Absorb ale prokázala vyšší míru infarktu myokardu ve stentované tepně (6 % vs. 1 %;  $p=0,0108$ ) a periprocedurálního IM (4 % vs. 1 %;  $p=0,16$ ). Složený cílový ukazatel (kardiální mortalita, AIM v intervenované tepně a nutnost revaskularizace intervenované tepny) byl mezi významně vyšší u skupiny Absorb oproti skupině s CoCr-EES (10,4 % vs. 4,9 %,  $P=0,043$ ). (223)

V studii ABSORB III bylo randomizováno poměrem 2:1 2008 pacientů, kterým byl implantován Absorb BVS nebo everolimus-eluting metalický stent. Primární kombinovaný ukazatel (selhání stentu) byl v průběhu 3 let sledování 13,4 % v Absorb skupině a 10,4 % u

EES skupiny ( $p = 0.06$ ). Vznik infarktu myokardu ve stentované tepně byl po 3 letech vyšší u skupiny BVS (8,6 % vs. 5,9 %;  $p = 0.03$ ) stejně jako trombóza stentu (2,3 % vs. 0,7 %;  $p = 0.01$ ). Největší riziko trombózy BVS bylo u pacientů, kteří měla implantovaný stentu do tepny s kalibrem  $<2,25$  mm. (224)

Ve studii ABSORB IV, porovnávací stent Absorb a Xience u 2604 pacientů se stabilní ICHS i akutním koronárním syndromem, byl kladen důraz na výběru tepny ( $>2,25$ mm) a správné technice implantace (predilatace, postdilatace). U primárního ukazatele (kardiální mortalita, AIM v intervenované tepně a nutnost revaskularizace intervenované tepny) byla prokázána noninferiorita stentu Absorb oproti Xience (po 1 roce byl primární ukazatel 7,8 % vs. 6,4 %,  $p$  pro noninferioritu = 0.0006). Míra trombózy stentu byla však stále numericky vyšší u stentu Absorb.

Studie BVS-EXAMINATION (225) porovnávala osud pacientů se STEMI, kterým byl implantován Absorb nebo EES. Kombinovaný klinický ukazatel (kardiovaskulární smrt, target-vessel IM a target-vessel revaskularizace) se signifikantně nelišil mezi skupinami Absorb a EES (3,1 % vs. 2,4 % po 30 dnech,  $p = 0.593$ ; 4,1 % vs. 4,1 % po 1 roce,  $p = 0.994$ ). Po 30 dnech a jednom roce ale byla numericky vyšší incidence ST ve skupině s Absorbem (2,1 % vs. 0,3 % po 30 dnech,  $p = 0.059$ ; 2,4 % vs. 1,4 % po 1 roce,  $p = 0.948$ ).

Studie TROFI-II (226) porovnávala hojení stentované tepny pomocí OCT u STEMI pacientů. Implantace Absorbu vedla prakticky k úplnému zhojení tepny, které bylo porovnatelné s hojením po implantaci EES.

Další studie porovnávací Absorb a EES u STEMI pacientů byla studie ISAR-Absorb MI (227). Tato studie prokázala noninferioritu v angiografickém výsledku po 6-8 měsících.

V metaanalýze šesti studií v průběhu 12 měsíců bylo zřetelné dvojnásobné riziko definitivní či možné ST u Absorbu (OR 1,99,  $P=0,05$ ) s největším rizikem v prvních 30 dnech (OR 3,11;  $P=0,02$ ). (228)

Ve studii EVERBIO-II porovnávající EES (Promus element<sup>TM</sup>), biolimus-eluting stent (Biomatrix flex<sup>TM</sup>) a Absorb, byla prokázána nesignifikantně vyšší míra kombinovaného klinického ukazatele (kardiální smrt, target-vessel infarkt myokardu, target-lesion revaskularizace) ve skupině Absorb. (229)

V nedávné metaanalýze byla popsána větší míra infaktu myokardu v místě implantovaného stentu ve skupině BVS Absorb v porovnání se CoCr-EES (5.1 % vs. 3.3 %,  $p=0.04$ ). To bylo dle analýzy způsobeno vyšší mírou periprocedurálního infaktu a ST (definitivní a pravděpodobné). (230; 224; 231; 232)

Stent Absorb není v současné době k dispozici v klinické praxi, kvůli zhruba dvakrát vyššímu riziku trombózy první generace BVS Absorb ve srovnání s DES. (204; 205)

### **1.8.2 DESolve**

DeSolve se skládá z PLLA s tloušťkou vláken 150um, které jsou potažené cytostatikem novolimus. Doba resorbce se pohybuje kolem 24 měsíců. (233) V roce 2016 vyšla studie porovnávající mechanické vlastnosti BRS Absorb a DESolve pomocí optické koherenční tomografie. Z jejích výsledků vyšly oba stenty podobně s výjimkou elasticity stentu – DESolve měl větší tendenci k adaptaci ke stěně tepny. (234)

Několik malých, nerandomizovaných studií potvrdilo bezpečnost a efektivitu DESolve. Kombinovaný klinický ukazatel (kardiální úmrtí, infarkt myokardu, nutnost revaskularizace v místě implantovaného stentu) byl po 6 měsících 3,3 % a po 24 měsících 7,4 % s jednou možnou ST v prvním měsíci po implantaci stentu. (235; 236; 237)

V předběžných datech studie DESolve Nx z 5letého sledování jsou 4 kardiální úmrtí (2,5 %) a 5 případů target-lesion revaskularizace (4,1 %) bez prokázané definitivní ST. (210)

V současné době probíhá studie s druhou generací DESolve (DESolve Cx) s tenčími vlákny stentu (120um). Dle předběžných dat z klinické studie není v průběhu jednoročního sledování žádná ST, kardiální úmrtí, target-lesion revascularization ani target-vessel IM. (209)

### 1.8.3 ART Pure

ART Pure je vytvořen jako heteropolymer z 98 % L-laktátové a 2 % D-laktátové kyseliny bez cytostatika. Díky vloženým úsekům D-laktátové kyseliny probíhá degradace stentu rychleji než u čistého PLLA stentu a dovoluje tedy návrat fyziologické vazomotoriky stentované tepny již po 3 měsících. Doba resorbce se pohybuje mezi 3-6 měsíci. V současné době probíhají klinické studie o bezpečnosti a efektivitě.

### 1.8.4 Magmaris

Stent Magmaris je tvořen hořčíkem potaženým PLLA s cytostatikem sirolimus. Po implantaci stentu dochází k prostupu vody a kationtů ( $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátů) přes PLLA vrstvu a dochází ke vzniku hydroxidu hořečnatého. Z něj vzniká amorfnní hmota, která je fagocytována. Vedlejší účinky degradačních produktů stentu nejsou předpokládány, protože hořčík je součástí rozličných biologických procesů. Navíc hořčík má známé protiaritmické účinky – v experimentech redukoval reperfuční poškození a inhiboval endotelin-1, který se podílí na endotelinem-indukovanou vazokonstrikci. Doba resorbce hořčíkového stentu se pohybuje okolo 12 měsíců, vrstva PLLA s cytostatikem se vstřebává přibližně 24 měsíců. (238) Ve studii s prasečím modelem byla prokázána vyšší míra endotelizace 3. a 28. den v porovnání s Absorbem. (239)

Ve studii BIOSOLVE-II byla prokázána efektivita a bezpečnost stentu s mírou selhání stentu 3,3 % v průběhu sledování 6 měsíců – nebyla pozorována žádná definitivní či pravděpodobné ST. V průběhu dvouletého sledování bylo selhání stentu 5,9 %, z čehož byly 2 kardiální úmrtí (1,7 %), jedna target-vessel IM (0,9 %) a 4 target-lesion revaskularizace (3,4 %), bez definitivní nebo pravděpodobné ST. (212)

V současné době probíhají studie BIOSOLVE-III a BIOSOLVE-IV. Výsledky existujících studií jsou povzbudivé (nízká míra selhání stentu a žádná popsána ST), doposud ovšem neexistuje studie porovnávající Magmaris a DES. Na naší klinice nyní probíhá klinická

studie PRAGUE-22 srovnávající stent Magmaris a lékový stent druhé generace XIENCE u pacientů s akutním koronárním syndromem.

### **1.8.5 Fantom stent**

Tento stent je složen z polykarbonátu odvozeného od tyrosinu s tloušťkou vláken 125 $\mu$ m, která jsou potažena cytostatikem sirolimus. Polykarbonát se metabolizuje na aminokyseliny, ethanol a CO<sub>2</sub>. Doba resorbce se pohybuje okolo 36 měsíců. (240) Tloušťka vláken 125  $\mu$ m umožňuje větší flexibilitu při zachování radiální síly.

Ve studii FANTOM II byl po 12 měsících sledování kombinovaný klinický ukazatel 4,2 % (2 kardiální úmrtí, 3 infarkty myokardu a 6 případů s nutností revaskularizace v místě implantovaného stentu). (241)

### **1.8.6 MeRES**

Stent MeRES se skládá z PLLA, která je pokryta PDLLA uvolňující sirolimus. Zvláštní geometrie tohoto stentu mu propůjčuje vysokou radiální sílu a tenčí vlákna stentu (100  $\mu$ m). Během 6měsíčního sledování po implantaci MeRES v klinické studii u lidí nebyl žádný výskyt ST nebo target-lesion selhání stentu. Po 1 roce prokázala CT angiografie dobrý efekt stentů. (242)

### **1.8.7 Další stenty**

V současné době jsou ve vývoji a v první fázi klinického testování další BVS s tenčími vlákny a menším příčným profilem: Fortitude (Amaranth Medical), Mirage (Manli Cardiology), NeoVas (Lepu Medical Technology (Beijing)), Xinsorb (HuaAn Biotechnology), Firesorb scaffold (MicroPort), The iron bioresorbable scaffold (IBS; Lifetech Scientific).

## 1.9 Zánětlivá reakce a akutní koronární syndrom

Vztah mezi zánětlivou reakcí a akutním koronárním syndromem je velmi složitý, a ne zcela prozkoumaný. Kromě chronických onemocnění spojených s aterosklerózou (hypercholesterolémie, diabetes mellitus, obezita) je zánětlivá reakce při akutním koronárním syndromu způsobena zánětem v místě léze (243; 244), primární ischemií myokardu a iatrogenním poškozením myokardu během perkutánní koronární intervence (PCI).

Jak je známo, prozánětlivé rizikové faktory vyvolávají produkci primárních zánětlivých mediátorů, jako jsou interleukin-1 (IL-1) a TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  není exprimován v normálních kardiomyocytech, ale je z velké části produkován v kardiomyocytech a mononukleárních makrofázích v infarktové a bordeline zóně. (245)

Tzv. rodina interleukinu-1, kam patří 11 cytokinů (jako např. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  či IL-1Ra), reguluje imunitní odpověď a umožňuje imunitní buňkám prostoupit do tkání. (246) Hladina IL-1Ra je zvýšena u pacientů s nestabilní anginou pectoris. U pacientů se STEMI zvýšení hladiny IL-1Ra předchází elevaci troponinu a kreatinkinázy. (247) IL-1 $\beta$  byl objeven v endotelu a makrofázích v aterosklerotických lézích, ve zdravých koronárních tepnách se nevyskytoval. (248) Elevace hladiny IL-1 a IL-1Ra jsou spojeny také s vyšší výskytlem diabetu 2. typu, nespecifických střevních zánětů a dny. (249; 250; 251)

Společně IL-1 a TNF- $\alpha$  vyvolávají produkci sekundárních mediátorů zánětu, jako je interleukin-6 (IL-6). V případě akutního koronárního syndromu je IL-6 produkován makrofágy, žírnými buňkami a T-lymfocyty v místě zánětlivé odpovědi v aterosklerotickém plaku nebo v místě nekrózy myokardu. Na rozdíl od toho u chronického srdečního selhání je zdroj IL-6 nejspíše extrakardiální v důsledku hypoperfuze tkání. (252)

Zdrojem CRP a složek komplementu jsou hepatocyty. Up-regulace CRP po poškození tkáně při akutním infarktu myokardu, je regulována zánětlivými cytokiny jako je IL-6. (253; 254; 255; 256; 257) Plazmatické koncentrace IL-6 a jeho produktu CRP odrážejí intenzitu zánětu v aterosklerotickém plaku a nepřímo jeho náchylnost k prasknutí. Hladina těchto látek

se zvyšuje u pacientů s akutním infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris, u pacientů se stabilní anginou pectoris se nezvyšuje. Koncentrace IL-6 je také zvýšena po PCI, stejně jako v případě pozdní trombózy stentu. (258) CRP slouží jako marker vyššího rizika rozvoje srdečního selhání po AIM a vyšší mortality. (259)

V průběhu akutního koronárního syndromu také dochází k aktivaci komplementu. Štěpením C5 komponenty vzniká C5a s prozánětlivým účinkem a komplex C5b-9 (tzv. membrane attack complex), který hraje roli v aktivaci endotelu a leukocytů. (260; 261)

Uvnitř aterosklerotické léze dochází k hydrolyze LDL-C pomocí fosfolipázy sPLA2. Vznikají mj. volné mastné kyseliny, které přispívají k oxidativnímu stresu a zánětu ve stěnách tepny. Kromě toho se sPLA2 podílí na tvorbě pěnových buněk a také interaguje s TNF- $\alpha$  receptorem. Fosfolipáza sPLA2 tedy hraje důležitou roli v patogenezi aterosklerózy a její vyšší hladina je spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem. (262; 263; 264; 265) U pacientů se závažnou aterosklerotickou koronární nemocí, kteří podstoupili PCI, byla hladina sPLA2 vyšší. (266) Vyšší hladina sPLA2 je také nezávislý prediktivní marker rekurence kardiovaskulární události a smrti u pacientů s NSTEMI a STEMI. (267)

S lipoproteinem asociovaná fosfolipáza A2 (Lp-PLA2) je další enzym, který se podílí na progresi aterosklerózy. Lp-PLA2 produkuje oxidované neesterifikované mastné kyseliny, které mají prozánětlivé účinky. Také je vázaná na apolipoprotein B a je vysoce zastoupená v nekrotickém jádru a v okolních makrofázích nestabilních aterosklerotických plátů. (268; 269) Vyšší koncentrace Lp-PLA2 jsou spojovány s vyšším rizikem koronárních příhod u starých pacientů a u pacientů se stabilní ICHS. (270; 271)

P-selektin je membránový glykoprotein, který je důležitý pro shlukování leukocytů a adhezi destiček k cévní stěně. Vyšší hladina P-selektinu byla nalezena u pacientů s nestabilní anginou pectoris. Zároveň vyšší hodnoty jsou spojeny s vyšší kardiovaskulární mortalitou a náhlým srdečním úmrtím u dialyzovaných pacientů. (272; 273; 274)

Na patogenezi aterosklerózy se také podílí MAPK (mitogen-activated protein kinases) kaskády. P38 MAPK rodina je součástí skupiny kináz, které zprostředkovávají přenos extracelulárních podnětů a buněčnou adaptaci. V případě poškození tepny, ischemie či ruptury aterosklerotického plaku dochází k aktivaci této kaskády v endotelu, kardiomyocytech a makrofázích. To vede ke zvýšené tvorbě TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 a IL-8 a vyšší produkci ROS. (275; 276; 277; 278)

### **1.9.1 Zánětlivá reakce po implantaci stentu**

Po PCI s implantací stentu dochází (jak lokálně v místě koronárního sinu, tak systémově) k aktivaci leukocytů a trombocytů a zvýšené expresi adhezivních molekul. Pacienti s vyšší mírou aktivace buněčné odpovědi jsou více náchylní k restenózám a nežádoucím kardiálním příhodám. (279; 280) Akutní buněčná zánětlivá odpověď se rozvíjí do třetího dne a intenzita odpovědi závisí na míře poškození cévní stěny. (281) Bylo zjištěno, že počet leukocytů po implantaci stentu je nezávislý rizikový faktor dlouhodobé mortality. (282) Maximální počet monocytů koreluje s objemem neointimy ve stentu. (283) U pacientů s restenózou stentu v horizontu sledování 6 měsíců bylo zjištěno, že mají vyšší hladinu cytotoxických T lymfocytů CD3+/CD56+ a monocytů CD11b.

Vyšší exprese adhezivních molekul na povrchu monocytů a neutrofilů je přítomna již 15 minut po implantaci stentu. Také se zvyšují hladiny IL-6 a TNF- $\alpha$  (v případě IL-6 po první hodině od implantace stentu), ale pouze hladina TNF- $\alpha$ , která přetrvává po dobu 6 měsíců. (284; 285; 286)

První známky zánětlivé reakce se nacházejí v místě největších radiální sil na cévní stěnu. (287) Zánětlivá reakce ovšem není limitována pouze na cévní stěnu, ale přestupuje do okolních tkání a postihuje i myokard. (288; 289)

Jak již bylo zmíněno výše, vyšší hladina CRP je spojena s vyšším rizikem ruptury plaku a kardiálních příhod. (290; 291) Implantace stentu způsobuje zvýšení hladiny CRP, a to



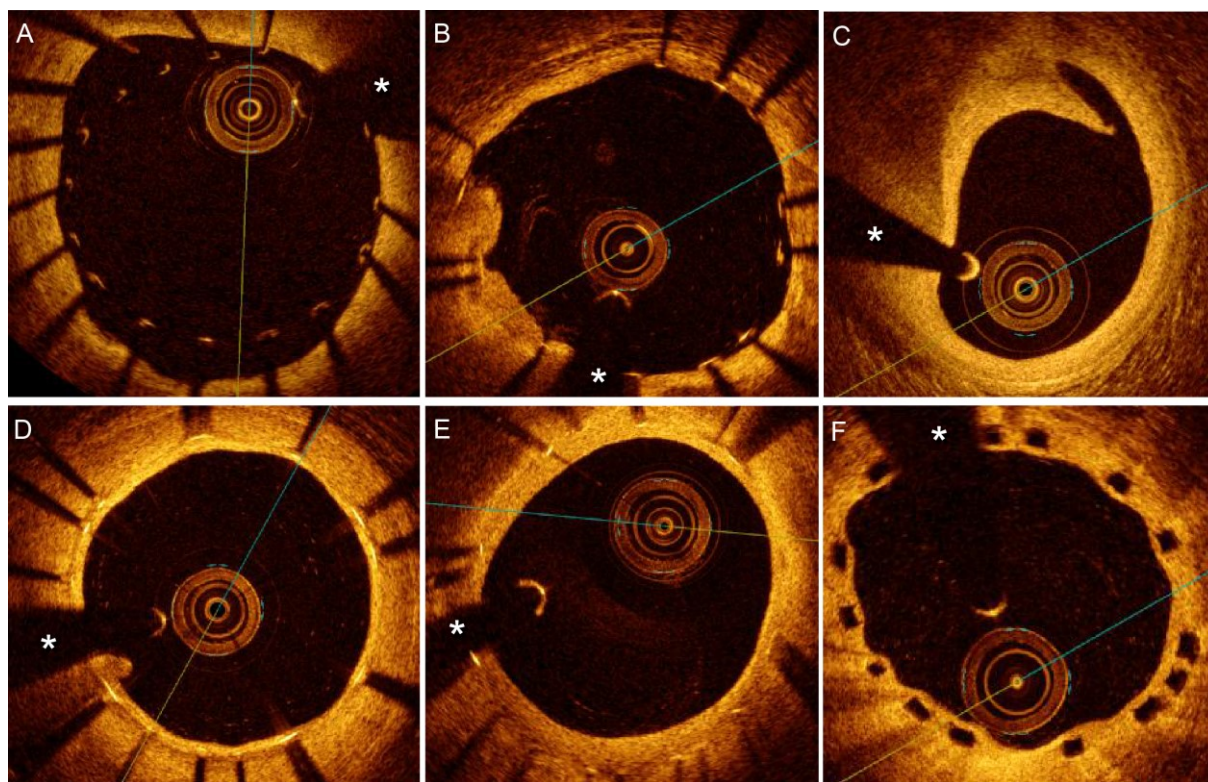
zejména u stabilních aterosklerotických plaků. Vyšší hladina CRP po implantaci stentu je spojena s vyšší mortalitou (281; 292) a také se zdá, že je propojena s progresí aterosklerózy jinde než ve stentovaném úseku. (293) V jedné studii sledující pacienty 1 rok po implantaci stentu bylo zjištěno, že klinický osud pacientů je dán progresí aterosklerózy a kardiálními příhodami v jiném než stentovaném úseku a samotná stentovaná léze zůstává relativně stabilní. (294)

Implantace stentu způsobuje větší poškození cévní stěny než pouhá balónková angioplastika. Po balónkové angioplastice dochází k pouhé infiltraci cévní stěny neutrofilními leukocyty, kdežto po implantaci stentu je neointima dlouhodobě infiltrována makrofágy. (287; 295)

Rozvoj zánětlivé reakce po implantaci stentu je způsoben rupturou endotelu po expanzi stentu, přetrvávajících radiálních sil na cévní stěnu, přítomností cizího materiálu a ischemií z endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkce je hlavní příčina restenózy stentu. (281) Poškození endotelu vede k nižší produkci oxidu dusnatého (NO), prostacyklinu a antioxidantů, a naopak k vyšší produkci růstových faktorů a endotelinu-1. (296) Pacienti s implantovaným stentem mají i po 6 měsících vyjádřenou endoteliální dysfunkci na rozdíl od pacientů s prostou balónkovou angioplastickou či přímou rotační aterektomií. (297) Existuje hypotéza, že přetrvávající endoteliální dysfunkce vede k opakovaným myokardiálním ischemiím a přispívá k rozvoji srdečního selhání. (298) Kromě poruchy endotelu je častým nálezem také neúplná endotelizace stentu. Existují důkazy, že v některých případech i 18 měsíců od implantace stentu není neointima úplně zhojena. (299)

Z různých studií je patrné, že u pacientů s implantovaným DES došlo ke zvýšení rizika pozdních a velmi pozdních ST. (300; 301) Také testování vazomotoriky prokázalo abnormální vazokonstrikci distálně za implantovaným stentem. (302) U některých případů in-stent restenózy (ISR) a pozdních a velmi pozdních ST rozeznáváme jako příčinu neoaterosklerosu. Patogeneze aterosklerózy není zcela známá, ale předpokládá se, že k jejímu

rozvoji přispívá přetrvávající zánět a s tím spojená dysfunkce endotelu v místě implantovaného stentu. (303)



Obrázek 6 Optická koherenční tomografie, která byla provedena ihned po implantaci stentu (obrázky A-C). A – závažná malpozice stentu B – lehká malpozice stentu na 3. až 5. hodině, na 7. až 9. hodině viditelný prolaps anteroklerotického plaku C – disekce distálního okraje stentu. Kontrolní snímky D-F. D – vynikající endothelizace DES E – minimální neointimální proliferace u DES F – přiměřená endothelizace biovstřebatelného stentu. \* stín způsobený vodičím drátem. Převzato z (304).

### 1.9.2 Farmakologické možnosti ovlivnění zánětlivé odpovědi po implantaci stentu

Poznání patofyziologie a propojení zánětlivé reakce a akutního koronárního syndromu umožňuje lépe cílit farmakologickou strategii. Je známo, že užívání statinu nejen snižuje LDL cholesterol, ale má i protizánětlivé účinky. Statiny redukuje agregaci trombocytů, adhezi leukocytů, aktivaci monocytů a snižují plasmatické hladiny CRP. (305; 306) V malé studii sledující 50 pacientů s akutním koronárním syndromem byl prokázán pokles IL-6 a CRP ve skupině užívající simvastatin. (307) Studie JUPITER prokázala u pacientů s normální hladinou LDL cholesterolu a vysokou hladinou hs-CRP snížení celkové i kardiovaskulární mortality při

užívání rosuvastatinu. (308) Přesný mechanismus protizánětlivého účinku statinů není dodnes znám.

Existují studie, které zkoumali používání kortikosteroidů u pacientů po implantaci stentu. Podle jedné studie podávání prednisonu po dobu 45 dní u vysokorizikových pacientů s průkazem přetrvávající systémové zánětlivé odpovědi po implantaci stentu snížilo míru restenózy stentu z 33 % na 7 %. (309) V běžné klinické praxi se však kortikoidy nepoužívají.

V současné době probíhají studie a první klinické testy inhibitorů interleukinů. V placebem kontrolované studii MRC-ILA Heart study byl podáván pacientům s NSTEMI rekombinantní antagonist interleukinu-1 (anakinra) po dobu 14 dnů. Během prvních 7 až 14 dní došlo k signifikantnímu poklesu CRP ve skupině užívající anakinru, ale po 1 měsíci nebyl v hladinách CRP významný rozdíl. To může být způsobeno spontánním poklesem CRP v placebové skupině a ztrátou inhibičního účinku anakinry po ukončení užívání. (310) Podobný pokles hladiny CRP byl pozorován i u pacientů se STEMI. (311; 312) Nicméně touto studií bylo prokázáno, že IL-1 je ústředním mediátorem rozvoje systémové zánětlivé odpovědi.

V recentní studii CANTOS byla u pacientů s infarktem myokardu testována humánní monoklonální protilátka proti interleukinu-1 $\beta$  (canakinumab) oproti placebo. U pacientů došlo ke snížení hladiny hs-CRP o 26-41 % a IL-6 o 19-38 %. Dále došlo ke snížení kombinovaného klinického ukazatele (IM, CMP, kardiovaskulární smrt) o 25 % ( $p < 0,0001$ ) a snížení kardiovaskulární mortality o 31 % ( $p = 0,0004$ ) u pacientů, u nichž hodnota hsCRP byla  $\leq 2$  mg/l. U pacientů, jejichž hladina hsCRP byla  $\geq 2$  mg/l, nedošlo k signifikantní redukci kombinovaného klinického ukazatele ani kardiovaskulární mortality. Je nutno podotknout, že ve skupině užívající canakinumab bylo signifikantně více úmrtí na sepsi (incidence 0,31 vs. 0,18 na 100 osoboroků,  $p = 0,02$ ), celková mortalita se ovšem mezi skupinami signifikantně nelišila. (313)

## 1.10 Studie Prague-19

PRAGUE-19 byla multicentrická prospektivní studie s cílem implantovat první generaci stentu Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) jako výchozí strategii pro pacienty se STEMI, kteří splnili předem stanovená kritéria (viz tabulka č. 6).

**Tabulka č. 6 - Vstupní a vylučovací kritéria studie Prague-19**

Vstupní kritéria	Vylučovací klinická kritéria	Vylučovací angiografická kritéria
STEMI se začátkem <24h	Killip III-IV (vysoké riziko úmrtí během doby resorbce BVS)	Průměr infarktové tepny < 2,3 nebo 3,7 mm (nevhodnost k aktuálně dostupným velikostem BVS)
Podepsaný informovaný souhlas	Anamnéza nemoci s předpokládanou dobou přežití < 3 roky	Délka léze > 24mm
	Indikace k trvalé antikoagulaci (např. fibrilace síní)	Rozsáhlé kalcifikace nebo velká tortuozita tepny
	Kontraindikace k delšímu trvání DAPT	STEMI způsobené in-stent resteosou nebo trombózou stentu
	Vysoká pravděpodobnost k noncompliance k DAPT	

Protokol byl navržen autory studie a schválen lokální a multicentrickou etickou komisí. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Všichni účastníci studii museli podepsat písemný informovaných souhlas. Od průmyslu nebyla žádná podpora. (314)

V období od prosince 2012 do března 2015 bylo v rámci studie Prague-19 screenováno celkem 755 pacientů se STEMI a BVS byl implantován u 134 pacientů. Všichni zbývající pacienti byli zařazeni do registru. Duální antiagregační léčba byla doporučena po dobu 12 měsíců; kombinace prasugrelu a aspirinu byla upřednostňována, ale nebyla podmínkou. Všechny ostatní aspekty akutní a dlouhodobé péče byly standardní a byly ponechány na uvážení ošetřujících lékařů. OCT v akutní fázi bylo provedeno, pokud to dovoľoval klinický stav pacienta.

První výsledky byly prezentovány v roce 2014. Z celkového počtu 141 pacientů byl Absorb BVS implantován 41 pacientům (28,9 %). Implantace Absorb BVS se povedla u 98 % pacientů, TIMI 3 průtok byl obnoven u 95 % pacientů. Akutní recoil nastal v 9,7 % případů. OCT podstudie prokázala dobré angiografické výsledky s pouze 1,1 % malapozicí stentu. Okrajové disekce byly přítomny u 38 % pacientů a všechny byly asymptomatické. Průměr tepen měřený QCA byl signifikantně menší než průměr měřený pomocí OCT o 0,29 ( $\pm$  0,56) mm,  $P = 0,028$ . Kombinovaný klinický ukazatel byl po 8 měsících pro obě skupiny stejný. (314)

V podstudii zahrnující 10 pacientů, jež podstoupili kontrolní OCT vyšetření z důvodů staged PCI nebo symptomů nestabilní anginy pectoris, byla prokázána časná endotelizace (pokrytí vláken) přibližně 1 měsíc po implantaci BVS (asi 85 % všech vláken). U pacientů po 6 měsících již endotelizace dosahovala 100 %. Nekompletní apozice stentu se signifikantně více vyskytovala při kontrolním OCT a pohybovala se pod 5 % vláken stentu (což je podobná hodnota jako ve studiích u pacientů s implantovaným BVS z důvodu stabilní ICHS). (186)

V podstudii zahrnující 22 pacientů byla provedena kvantitativní koronární angiografie (QCA) a optická koherentní tomografie (OTC) ihned po implantaci BVS a CT koronarografie 1 rok po implantaci BVS. Z porovnání metod bylo jasné, že QCA významně podhodnocuje lumenální rozměry. CT koronarografie neprokázala žádnou stenózu a potvrdila tak efektivitu stentu ve střednědobém horizontu. (315)

Během dvouletého sledování se vyskytl kombinovaný klinický ukazatel (srdeční smrt, target-vessel IM a target-vessel revaskularizace) pouze v prvních 12 měsících. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu kombinovaného klinického ukazatele (7,2 % pro BVS skupinu vs. 11,8 % pro kontrolní skupinu;  $p=0,275$ ). Výsledky invazivního hodnocení stentu po třech letech od implantace BVS měly podobné výsledky jako v pětiletém sledování studie ABSORB B cohort. (316)

U 10 pacientů bylo po 3 letech provedeno kontrolní QCA a OCT vyšetření. Pozdní ztráta lumen pomocí QCA byla  $0,2 \pm 0,33$  mm. Minimální plocha lumen pomocí OCT byla  $5,3 \pm 1,37$  mm<sup>2</sup> a plocha neointimální hyperplázie byla  $2,9 \pm 0,48$  mm<sup>2</sup>. BVS Absorb byly stále viditelné i po 3 letech a v 99,4 % případů byly dobře implantovány a pokryty neointimou.

(316)

Z dosud nepublikovaného pětiletého sledování se primární kombinovaný klinický koncový ukazatel (úmrť, infarkt myokardu nebo target-vessel revaskularizace) objevil u 12,6 % s celkovou mortalitou 6,3 %. Definitivní ST se vyskytla u 2 pacientů v časně fázi po implantaci BRS. Po vysazení DAPT za 12 měsíců od primární PCI s implantací vstřebatelného stentu nedošlo v našem souboru k ST ani k jiné závažné kardiovaskulární příhodě. QCA po 5 letech u 25 pacientů prokázala nízkou pozdní ztrátu lumen ( $0,11 \pm 0,35$  mm) s binární restenózou 0 %. Optická koherenční tomografie u 14 pacientů prokázala úplnou resorpci vláken stentu a žádnou změnu v průměrném rozměru lumen ( $3,25 \pm 0,30$  mm po implantaci,  $3,22 \pm 0,49$  mm po 5 letech;  $P=0,73$ ). U tří pacientů vzniklo malé aneuryzma koronární tepny v léčeném segmentu.

## 2 Vlastní studie

---

### 2.1 Cíl

Cíl této studie bylo porovnat dlouhodobý osud a změny v zánětlivých markerech [C-reaktivní protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF- $\alpha$ )] u pacientů se STEMI léčených buď implantací BVS či metalických stentů.

### 2.2 Metody

Laboratorní dílčí studie zahrnovala 49 pacientů s implantovaným BVS a 52 pacientů jako kontrolní skupinu s implantovaným kovovým stentem. Byly odebrány vzorky krve k vyhodnocení zánětlivých markerů (hs-CRP, IL-6 a TNF- $\alpha$ ) před implantací stentu, v prvním a druhém dnu po implantaci stentu, po měsíci a dvou letech s klinickou kontrolou. Po centrifugaci (3500 otáček za minutu, 15 minut) bylo sérum uloženo při  $-70^{\circ}\text{C}$ . Komerčně dostupné enzymově spojené imunosorbentní testy byly použity k měření sérových koncentrací požadovaných imunologicky zánětlivých markerů. Všechna měření byla provedena osobami, které neznali identitu a klinické údaje pacientů.

Kombinovaným klinickým koncovým ukazatelem byla smrt, target-vessel IM a target-vessel revaskularizace.

#### 2.2.1 Statistika

Kategorické parametry byly popsány absolutními a relativními četnostmi, kontinuální parametry byly popsány mediánem doplněným o 5. a 95. percentil. Normální distribuce a homogenita odchylek byla hodnocena za použití distribuce Kolmogorov-Smirnov a F-testu. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami pacientů byla testována pomocí ML chi square testu pro kategorické proměnné a Kruskal-Wallisovým testem pro kontinuální proměnné. Úroveň statistické významnosti byla stanovena na  $P = 0,05$ . Pro analýzu dat byl použit software Microsoft Excel 2016 MSO pro Windows (verze 17.09) (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).

## 2.3 Výsledky

### 2.3.1 Základní charakteristika pacientů

Skupina BVS zahrnovala 49 pacientů. Jeden pacient zemřel na nekardiální příčinu před dvouletým sledováním a 10 pacientů nebylo schopno absolvovat úplné klinické sledování po dvou letech včetně odběru krve. Zbývajících 38 pacientů podstoupilo kompletní dvouletou klinickou kontrolu. Z BVS skupiny zemřeli celkově 4 pacienti – jeden na nekardiální příčinu před dvouletým sledováním, jeden na nekardiální příčinu po 4 letech a dva pacienti po 4 letech na kardiální příčinu. Telefonický kontakt po 5 letech podstoupilo 44 pacientů, jednoho pacienta nebylo možno dohledat.

Kontrolní skupina zahrnovala 52 pacientů, mezi nimiž jeden zemřel na nekardiální příčinu před dvouletým sledováním a jeden na nekardiální příčinu po 3 letech od implantace stentu. 21 pacientů nebylo schopno podstoupit dvouletou klinickou kontrolu: 10 pacientů nebylo možno kontaktovat, dalších 11 pacientů odmítlo podstoupit klinickou kontrolu s odběrem krve, proto byl zjištěn pouze současný zdravotní stav a současná medikace. Třicet pacientů podstoupilo kompletní dvouletou klinickou kontrolu. Telefonický kontakt po 5 letech podstoupilo 44 pacientů, 6 pacientů nebylo možno kontaktovat.

Demografické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce č. 7. Ve skupině BVS a kontrolní skupině nebyl pozorován žádný věkový rozdíl. U pacientů s BVS byl nižší index tělesné hmotnosti a nižší výskyt diabetes mellitus. Nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl v hladině troponinu T při příjmu nebo v prvním dni. Také nebyl pozorován žádný významný rozdíl v ejekční frakci levé komory srdeční při přijetí.



**Tabulka č. 7 - Demografické charakteristiky pacientů**

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
muži, n (%)	33 (67,3)	42 (80,8)	0,12
věk (roky)	58,44 (44-78)	57,52 (41,5-72,9)	0,20
BMI	27,16 (20,8-33,5)	28,87 (23,0-37,2)	0,01
Aktivní kuřáci, n (%)	30 (61,2)	41 (78,8)	0,52
Hyperlipidémie, n (%)	9 (18,4)	13 (25,0)	0,41
Anamnéza ICHS, n (%)	5 (10,2)	6 (11,5)	0,82
Anamnéza CABG, n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	0,32
Anamnéze ICHDK, n (%)	3 (6,1)	6 (11,5)	0,33
Arteriální hypertenze, n (%)	23 (46,9)	28 (53,8)	0,48
Diabetes, n (%)	6 (12,2)	14 (26,9)	0,06
Kreatinin (umol/l)	78.43 (53,3-107,0)	82.58 (53,8-115,1)	0,16
Hladina hs-TnT při příjmu (ng/l)	1535 (24-6924)	1821 (67-10000)	0,28
Hladina hs-TnT 1.den (ng/l)	3197 (154-8875)	3246 (273-10000)	0,47
EF při příjmu (%)	48.52 (33,5-63,0)	46.83 (32,5-58,6)	0,17

*Četnost a procento pro kategoriální parametry; průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. BMI – body mass index, CABG – aortokoronární bypass, hs-TnT – vysoce senzitivní troponin T, EF – ejekční frakce*

Farmakologická léčba je uvedena v tabulce č. 8. Pacienti v kontrolní skupině užívali při vstupu do studie nepatrně více statinů (4 pacienti [8,2 %] ve skupině BVS oproti 11 pacientům [21,2 %] u kontrolní skupiny,  $p = 0,07$ ) a acetylsalicylové kyseliny (8 pacientů [15,4 %] v kontrolní skupině oproti [6,1 %] v BVS skupině,  $p = 0,14$ ). Léčba při propuštění z nemocnice v obou skupinách byla podobná. Při dvouleté i pětileté kontrole významně více pacientů ve skupině BVS užívalo ASA. Tři pacienti po 2 letech a jeden pacient po 5 letech v kontrolní skupině neužívali žádnou antiagregační nebo antikoagulační léčbu.

**Tabulka č. 8 - Farmakologická léčba pacientů**

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
<b>Při příjmu, n (%)</b>			
ACEi/sartan	17 (34,7)	20 (38,5)	0,69
Betablokátory	11 (22,4)	9 (17,3)	0,52
Statiny	4 (8,2)	11 (21,2)	0,07
ASA	3 (6,1)	8 (15,4)	0,14
Warfarin	2 (4,1)	1 (1,9)	0,52
<b>Při propuštění, n (%)</b>			
ACEi/sartan	45 (91,8)	44 (84,6)	0,26
Betablokátory	43 (87,8)	50 (96,2)	0,11
Statiny	49 (100)	51 (98,1)	0,32
DAPT	47 (95,9)	47 (90,4)	0,27
Warfarin + klopidogrel	1 (2)	4 (7,7)	0,19
Warfarin + DAPT	1 (2)	1 (1,9)	0,96
<b>2letá kontrola, n (%)</b>			
ACEi/sartan	37 (75,5)	39 (75,0)	0,95
Betablokátory	39 (79,6)	43 (82,7)	0,69
Statiny	44 (89,8)	41 (78,8)	0,13
ASA	43 (87,8)	36 (69,2)	0,02
DAPT	3 (6,1)	2 (3,8)	0,60
Warfarin	3 (6,1)	3 (5,8)	0,94
Inhibitor P2Y12 samostatně	0 (0)	1 (1,9)	0,33
OAC + ASA or P2Y12	1 (2)	1 (1,9)	0,97
Bez protidestičkové/ OAC terapie	0 (0)	3 (5,8)	0,09
<b>5letá kontrola, n (%)</b>			
ACEi/sartan	29 (59,2)	31 (59,6)	0,96
Betablokátory	30 (61,2)	38 (73,1)	0,20
Statiny	35 (71,4)	35 (67,3)	0,65
ASA	41 (83,7)	32 (61,5)	0,01
DAPT	0 (0)	1 (1,9)	0,33
Warfarin	2 (4,1)	4 (7,7)	0,44
Inhibitor P2Y12 samostatně	0 (0)	3 (5,8)	0,33
OAC + ASA or P2Y12	0 (0)	1 (1,9)	0,33
Bez protidestičkové/ OAC terapie	0 (0)	1 (1,9)	0,33

Četnost a procento pro kategoriální parametry ACEi – inhibitory angiotensin konvertující enzymu, ASA – kyselina acetylsalicylová, DAPT – duální protidestičková terapie, OAC - orální antikoagulans

Procedurální charakteristiky primární perkutánní koronární intervence jsou uvedeny v tabulce č. 9. Pravá koronární arterie byla nejčastěji léčená céva v kontrolní skupině. V kontrolní skupině byly použity stenty s většími průměry ve srovnání s těmi, které byly použity ve skupině BVS. Průměrná délka stentů se mezi skupinami nelišila.

**Tabulka č. 9 - Procedurální charakteristiky primární perkutánní koronární intervence**

	BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
<b>Stentovaná tepna, n (%)</b>			
RIA	22 (44,9)	21 (40,3)	0,64
ACD	16 (32,6)	26 (50,0)	0,07
RC	11 (22,4)	6 (11,5)	0,14
Multivessel disease	27 (55,1)	31 (59,6)	0,64
<b>Průměr stentu (mm)</b>	3,3 (2,5-3,5)	3,8 (3,0-4,5)	0,000001
<b>Délka stentu (mm)</b>	20,4 (12,0-28,0)	23,0 (9,6-38,0)	0,02
<b>Typ implantovaného stentu, n (%)</b>			
BVS, n (%)	49 (100)	0 (0,0)	
DES, n (%)	0 (0,0)	35 (67,3)	
BMS, n (%)	0 (0,0)	17 (32,6)	

Četnost a procento pro kategoriální parametry; průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. PCI – perkutánní koronární intervence, RIA – ramus interventricularis anterior, ACD – arteria coronaria dextra, RC – ramus circumflexus, BVS - bioresorbable vascular scaffold, DES - drug eluting stents, BMS - bare metal stents

### 2.3.2 Klinické výsledky

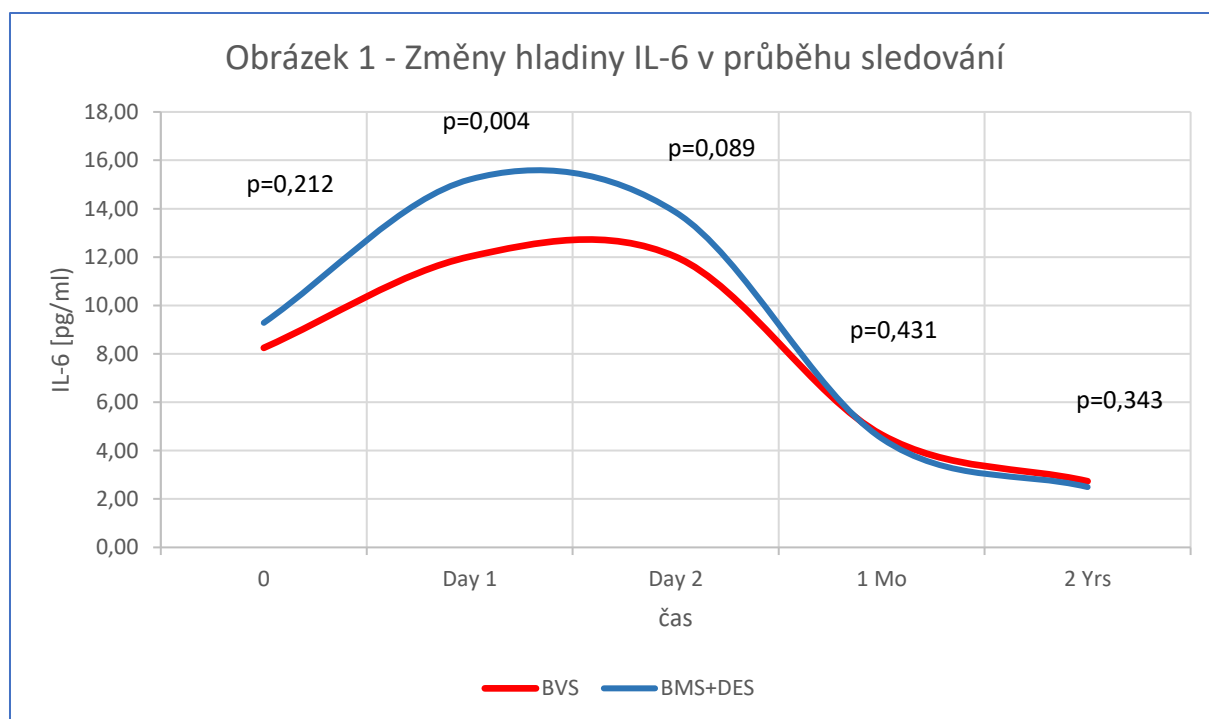
Po pětiletém sledování byl primární klinický ukazatel zaznamenán u 14,29 % ve skupině BVS a 9,62 % v kontrolní skupině ( $p = 0,01$ ) s celkovou úmrtností 8,16 % ve skupině BVS (4 pacienti) a 3,85 % v kontrolní skupině (2 pacienti);  $p = 0,001$ .

Jeden pacient z BVS skupiny zemřel na fibrilaci komor před možným provedením koronarografie, stav jsme hodnotili jako možnou ST. Druhý zemřel na infarkt myokardu (dle pitevního protokolu v povodí intervenované tepny Absorbem, ovšem bez průkazu trombu

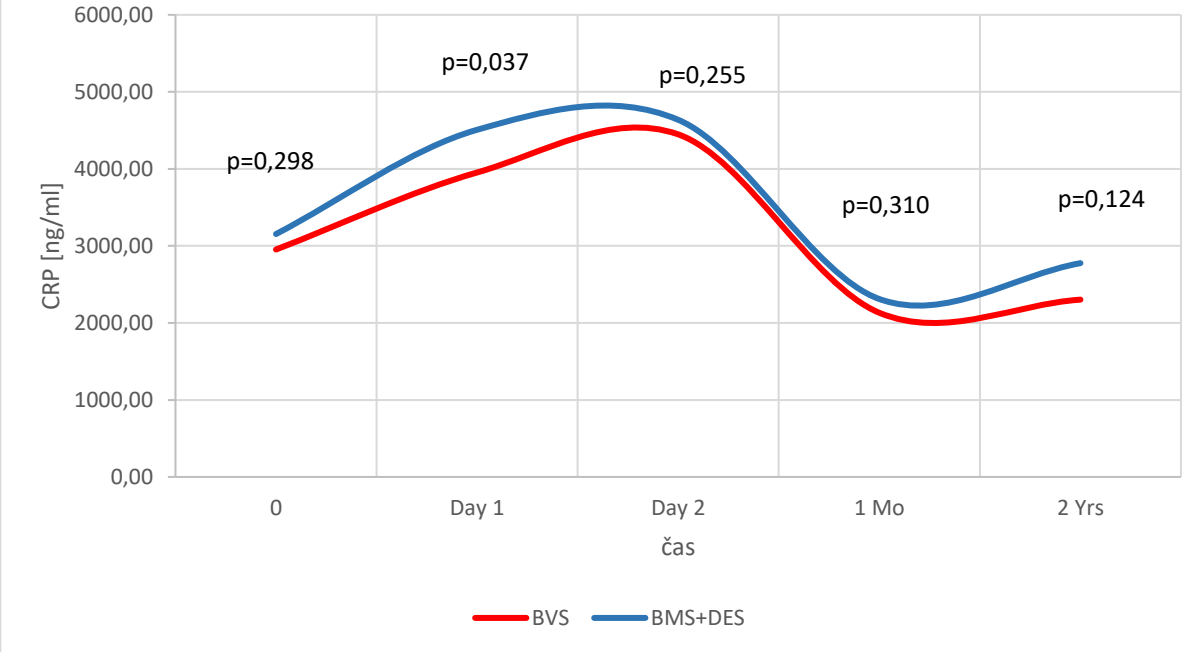
v tepně) – toto jsme hodnotili jako definitivní ST. Ostatní dva zemřeli z BVS skupiny zemřeli na nekardiální příčinu. U jednoho pacienta v BVS skupině (7 dnů po implantaci BVS) se vyskytla trombóza stentu v subakutní fázi z důvodu neužívání léků.

### 2.3.3 Vyhodnocení zánětlivých markerů

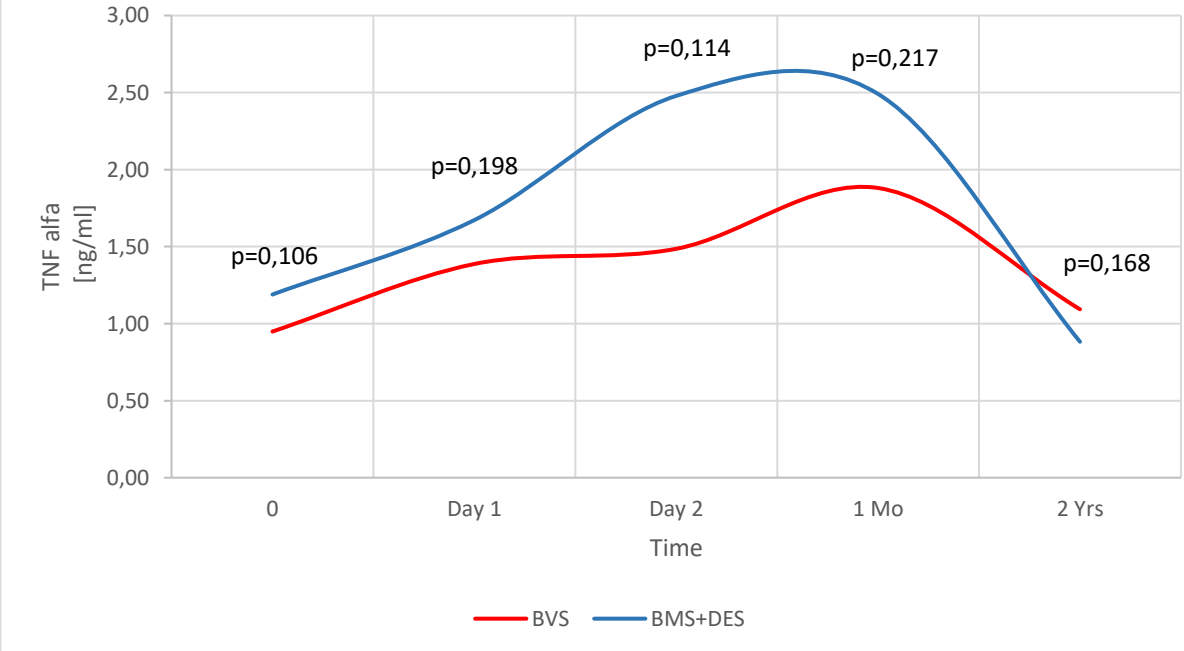
Výchozí hladiny zánětlivých markerů se mezi jednotlivými skupinami nelišily. Nižší hladiny IL-6 a hs-CRP byly zjištěny ve skupině BVS ve srovnání s kontrolní skupinou ( $12,02 \pm 5,94$  vs.  $15,21 \pm 5,33$  pg / ml;  $p < 0,01$ ;  $3,952.9 \pm 1,704.75$  ng / ml oproti  $4,507,49 \pm 1, 1, 0.01$  ng / ml,  $p = 0.037$ ) a nebyly pozorovány rozdíly v den 2 ( $12,01 \pm 6,31$  oproti  $13,85 \pm 6,01$  pg / ml,  $p = 0,089$ ,  $4,447,92 \pm 1,325,31$  ng / ml oproti  $4,637,03 \pm 1,290,99$  ng / ml,  $p = 0,255$ ). U 1měsíčního a 2letého sledování nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladinách IL-6 nebo hs-CRP (obrázky 1 a 2, tabulka č. 10). V obou skupinách byla hladina TNF- $\alpha$  zvýšena nad normální hodnoty, ale hladiny se mezi jednotlivými skupinami nelišily (obrázek 3, tabulka č. 10).



Obrázek 2 - Změny hladiny hs-CRP v průběhu sledování



Obrázek 3 - Změny hladiny TNF-alfa v průběhu sledování



**Tabulka č. 10 - Změny zánětlivých parametrů v průběhu sledování**

		BVS skupina (N=49)	Kontrolní skupina (N=52)	P=
<b>IL-6 (pg/ml)</b>				
	Den 0	8,25 (1,20-20)	9.28 (1,37-20)	0,21
	Den 1	12,02 (3,62-20)	15.21 (4,86-20)	0,004
	Dne 2	12,01 (3,18-20)	13.85 (3,18-20)	0,09
	1 měsíc	4,58 (0,62-12,74)	4.51 (1,02-12,19)	0,47
	2 roky	2,73 (0,41-7,96)	2.49 (0,38-6,24)	0,34
<b>hs-CRP (ng/ml)</b>				
	Den 0	2952,98 (480,80-5000)	3153.97 (149,25-5000)	0,30
	Den 1	3952,90 (648,75-5000)	4507.49 (2065,88-5000)	0,04
	Dne 2	4447,92 (915,50-5000)	4637.03 (196,45-5000)	0,25
	1 měsíc	2131,63 (99,20-5000)	2310.20 (134,55-5000)	0,31
	2 roky	2302,15 (179,0-5000)	2775.65 (161-5000)	0,12
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>				
	Den 0	0,95 (0,5-1,87)	1,19 (0,5-2,44)	0,11
	Den 1	1,39 (0,5-2,79)	1,67 (0,56-2,49)	0,20
	Dne 2	1,49 (0,65-2,68)	2,48 (0,78-5,87)	0,11
	1 měsíc	1,88 (0,71-3,29)	2,49 (0,80-3,69)	0,22
	2 roky	1,09 (0,5-2,93)	0,88 (0,50-2,19)	0,17

*Uveden průměr (5.-95. percentil) pro spojité parametry. IL-6 - interleukin 6, hs-CRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein, TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor  $\alpha$*

## 2.4 Diskuze

Naše studie hodnotila zánětlivé markery po implantaci BVS první generace u pacientů s akutním STEMI. Zaměřili jsme se na tento potenciální spouštěč trombózy stentu, protože probíhají diskuze o mechanismu trombózy BVS. Několik studií ukázalo, že trombóza první generace BVS se vyskytuje častěji ve srovnání s DES druhé generace u pacientů s různými klinickými stavy. Metaanalýza (317), která zahrnovala poslední čtyři randomizované studie porovnávající Absorb BVS s Xience kovovým DES (Abbott Vascular), ukázala, že infarkt myokardu je častější u pacientů ve skupině Absorb než ve skupině Xience (5,1 % vs. 3,3 % p

= 0,04), částečně kvůli častějšímu periprocedurálním infarktu myokardu a částečně kvůli vyššímu počtu trombóz stentu (jistých nebo "pravděpodobných") ve skupině Absorb (1,3 % vs. 0,6 %,  $p = 0,08$ ). To bylo také potvrzeno ve studii, která porovnávala BVS Absorb s Xience u pacientů se STEMI (318).

Naše studie ukázala, že hladiny zánětlivých markerů (hs-CRP a IL-6) u pacientů se STEMI v 1. den po implantaci BVS Absorb byly významně nižší než u pacientů s implantovaným permanentním kovovým stentem, ale nebyl žádný rozdíl v hladinách v dlouhodobém horizontu. V obou skupinách byla hladina TNF- $\alpha$  zvýšena nad normální hodnoty, ale hladiny se mezi jednotlivými skupinami signifikantně nelišily. Domníváme se, že zvýšení TNF- $\alpha$  je způsobeno pokračujícím infarktem myokardu a implantací stentu jako takového, takže hodnoty mezi těmito dvěma skupinami se neliší. To podporuje obecnou hypotézu, že hlavní rizikové faktory BVS trombózy jsou procedurálně specifické a že zánětlivá odpověď po implantaci stentu má méně důležitou roli. Velmi krátké trvání zvýšení počtu zánětlivých markerů je důsledkem "arteriálního poškození" během PCI.

Několik menších studií prokázalo, že procedurálně specifické rizikové faktory, konkrétně nepřesné dimenzování stentu, malapozice stentu a neprovedení postdilatace, mohou být příčinou vyššího počtu ST u stentu Absorb. (319)

Za závěru metaanalýzy studií ABSORB vychází, že technika implantace Absorbu má dopad na dlouhodobý efekt stentu. Implantace stentů do tepny s průměrem větším než 2,25 mm snižuje riziko selhání stentu v prvním a třetím roce sledování (HR 0,67,  $P=0,01$ ; resp. HR 0,72,  $P=0,01$ ). Z další studie vyplivalo, že po implantaci stentu do tepny s průměrem pod 2,25 mm bylo riziko ST signifikantně zvýšeno (HR 0,36,  $P=0,004$ ). (320)

Optimální predilatace před implantací Absorbu BVS snižuje riziko velmi pozdní ST v průběhu 3letého sledování (HR 0,44,  $P=0,05$ ). Také optimální postdilatace nonkompliantním balónem minimálně 18 atmosférami a rozměrem o 0,5 mm větším než rozměr Absorbu snižoval riziko selhání stentu v průběhu 3-letého sledování (HR 0,55,  $P= 0,05$ ). (320) Tomuto zjištění

odporuje zjištění studie AIDA, kde ve skupině s Absorbem použity ve vysoké míře pre- i postdilatace, avšak míra ST zůstávala ve skupině s Absorbem vyšší než ve skupině CoCr-EES. (321)

Nejčastější příčiny ST Absorbu v akutní a subakutní fázi jsou malapozice (23,5 %), nedostatečná endotelizace vláken stentu (17,6 %), nedostatečné rozvinutí stentu (11,8 %), akutní dizrupce stentu (5,9 %), překryv stentů (5,9 %) a akutní recoil stentu (5,9 %). Nejčastější příčiny pozdní a velmi pozdní ST Absorbu jsou diskontinuita stentu (dle literatury cca 30-40 %), malapozice (cca 18-35 %), neoateroskleróza (18,4 %), nedostatečné rozvinutí stentu nebo recoil stentu (10,5 %), špatná endotelizace vláken stentu (5,3 %) a progresse aterosklerózy na koncích stentu (2,6 %). (152; 322)

Zdá se tedy, že zánětlivá reakce po implantaci BVS je podobná jako u DES a nehraje významnou roli v procesu trombózy stentu. Adekvátní příprava léze a implantace Absorbu jsou tedy zásadní pro dlouhodobý osud.

## **2.5 Limitace**

Naše studie má několik limitací. Za prvé, systematické hodnocení zánětlivých markerů neodráží přesně lokální zánětlivou reakci po implantaci BVS / stentu. Změny plazmatických hladin zánětlivých markerů jsou také způsobeny nektrózou myokardu u STEMI. Bylo však dříve prokázáno, že změny v systémových hladinách zánětlivých markerů odpovídají místním změnám po implantaci stentu. (323) Navíc hladina IL-6 může být použita k předpovídání budoucích kardiovaskulárních příhod, včetně trombózy stentu. (324) Naším cílem bylo zhodnotit, zda tato systémová zánětlivá reakce byla rizikovým faktorem a spouštěčem ST u implantovaných BVS a DES. Za druhé, byly použity různé typy kovových stentů (DES, BMS). Dalším omezením studie byl malý počet pacientů v obou skupinách a nízká míra úplného 2letého sledování.



### 3 Závěr

---

Dle dostupných informací je jasné, že patogeneze aterosklerózy a akutní koronární syndrom jsou úzce spojeny s přetrvávající zánětlivou reakcí v organismu. Velmi významně se také podílí na restenose a trombóze stentu.

Stent Absorb není v současné době k dispozici v klinické praxi, kvůli zhruba dvakrát vyššímu riziku trombózy první generace BVS Absorb ve srovnání s DES. (204; 205) Bylo objasněno několik mechanismů ST u Absorb BVS: diskontinuita stentu, malapozice, nedostatečná endotelizace, zánětlivá reakce a rozvoj neoaterosklerózy. Zdá se, že malapozice a nedostatečná epitelizace jsou nejdůležitější faktory. O zánětlivé reakci po implantaci Absorb BVS u lidí se ví velmi málo. Naše podstudie se snažila objasnit, zda zánětlivá reakce je může mít vliv trombóze první generace vstřebatelných stentů.

Z našich výsledků vyplývá, že zánětlivá odpověď byla nižší v počáteční fázi po implantaci BVS ve srovnání s implantovaným DES, ale v dlouhodobém horizontu se nevyskytl žádný signifikantní rozdíl. Zdá se, že riziko BVS trombózy je pravděpodobně více spojeno s procedurálními faktory než s neočekávanou zánětlivou reakcí po implantaci BVS. Při zavádění nových generací vstřebatelných stentů se tedy bude nutné v budoucnu zaměřit na zlepšení technických aspektů stentů a optimální techniku implantace. K potvrzení dlouhodobého příznivého efektu vstřebatelných stentů bude třeba vyčkat ještě výsledků pečlivě vedených studií s dostatečným množstvím pacientů a se sledováním jistě déle než 5 let.

## 4 Abstrakt

---

*Úvod: V nedávno publikovaných studiích byla pozorována vyšší míra trombózy stentu po implantaci BVS Absorb srovnání s implantací permanentních kovových stentů. Mechanismy trombózy BVS jsou předmětem diskuse.*

*Cíl: Posoudit, zda je zánětlivá reakce po implantaci BVS potenciálním spouštěčem trombózy BVS.*

*Metody a výsledky: Studie PRAGUE-19 byla akademická studie, která zahrnovala konsektivní pacienty s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) s cílem implantovat BVS. Laboratorní dílčí studie zahrnovala 49 pacientů s implantovaným BVS (z toho 38 podstoupilo kompletní dvouleté sledování a 44 telefonickou pětiletou kontrolu) a 52 pacientů jako kontrolní skupinu s implantovaným permanentním kovovým stentem (z toho 30 podstoupilo kompletní dvouleté sledování a 44 telefonickou pětiletou kontrolu). Vzorky zánětlivých markerů (vysoce citlivý C-reaktivní protein [hs-CRP], interleukin-6 [IL-6] a tumor nekrotizující faktor alfa [TNF- $\alpha$ ]) byly odebrány před implantací BVS nebo stentů, v 1. a 2. dni po implantaci stentu/BVS a po 1 měsíci a 2 letech. Základní hladiny zánětlivých markerů se mezi skupinami nelišily. Ve skupině BVS byly ve srovnání s kontrolní skupinou pozorovány nižší hladiny IL-6 a hs-CRP ( $12,02 \pm 5,94$  vs.  $15,21 \pm 5,33$  pg/ml;  $p < 0,01$ ;  $3\,952,9 \pm 1\,704,75$  ng/ml vs.  $4\,507,49 \pm 1\,190,01$  ng/ml;  $p = 0,037$ , respektive) ve dnech 1 a 2 ( $12,01 \pm 6,31$  vs.  $13,85 \pm 6,01$  pg/ml;  $p = 0,089$ ;  $4\,447,92 \pm 1\,325,31$  ng/ml vs.  $4\,637,03 \pm 1\,290,99$  ng/ml;  $p = 0,255$ ). Po 1 měsíci nebo 2 letech nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladinách IL-6 a hs-CRP. Hladiny TNF- $\alpha$  se nelišily mezi skupinami v časném období po implantaci BVS nebo kovového stentu, ani během dvouletého sledování.*

*Primární kombinovaný klinický koncový ukazatel dílčí studie po pěti letech (smrt, reinfarkt nebo revaskularizace stentované tepny) se vyskytl u 14,29 % ve skupině BVS a 9,62 % v kontrolní skupině ( $p = 0,01$ ) s celkovou úmrtností 8,16 % ve skupině BVS a 3,85 % v kontrolní skupině;  $p = 0,001$ . Definitivní trombóza BVS se vyskytla u jednoho pacienta v subakutní fázi a jednoho pacienta ve velmi pozdní fázi; jeden pacient měl možnou ST ve velmi pozdní fázi. V kontrolní skupině byly pozorovány dvě definitivní trombózy stentu: jedna v subakutní a druhá v pozdní fázi.*

*Závěr: Míra zánětlivé reakce je nižší v rané fázi po implantaci BVS ve srovnání s reakcí po implantaci kovového stentu. V dlouhodobém horizontu se míra zánětlivé reakce mezi BVS a kovovými stenty nelišila.*

## 5 Abstract

---

*Background:* A higher rate of bioresorbable vascular scaffold (BVS) thrombosis has been observed after device implantation compared to implantation of permanent metallic stents in recently published studies. The mechanism of BVS thrombosis is currently under debate.

*Aim:* To assess whether the immune-inflammatory response after BVS implantation is a potential trigger of BVS thrombosis.

*Methods and results:* The PRAGUE-19 study was an academic study that enrolled consecutive patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) with the intention to implant a BVS. A laboratory sub-study included 49 patients with an implanted BVS (of which 38 underwent the complete 2-year follow-up and 44 5-year telephone follow-up) and 52 patients as the control group having an implanted permanent metallic stent (of which 30 underwent the complete 2-year follow-up and 44 5-year telephone follow-up). Samples for inflammatory markers (high sensitivity C-reactive protein [hs-CRP], interleukin-6 [IL-6] and tumor necrosis factor-alpha [TNF- $\alpha$ ]) were taken before BVS or stent implantation, on days 1 and 2 after device implantation and at 1 month and 2 years of a clinical control. The primary combined clinical endpoint of the sub-study (death, reinfarction or target vessel revascularization) occurred in 14.29 % of the BVS group and 9.62% of the control group ( $p = 0.01$ ) during the 5-year follow-up period, with overall mortality of 8.16 % in the BVS group and 3.85 % in the control group ( $p = 0.001$ ).

Definite BVS thrombosis occurred in one patient in the subacute phase and in one patient in very late phase; one patient had probable very late ST. Two definite stent thromboses were observed in the control group: one the subacute phase and the other the late phase. Baseline inflammatory marker levels did not differ between the groups. Lower levels of IL-6 and hs-CRP were observed in the BVS group compared to the control group ( $12.02 \pm 5.94$  vs.  $15.21 \pm 5.33$  pg/ml;  $p < 0.01$ ;  $3,952.9 \pm 1,704.75$  ng/ml vs.  $4,507.49 \pm 1,190.01$  ng/ml;  $p = 0.037$ , respectively) on days 1 and 2 ( $12.01 \pm 6.31$  vs.  $13.85 \pm 6.01$  pg/ml;  $p = 0.089$ ;  $4,447.92 \pm 1,325.31$  ng/ml vs.  $4,637.03 \pm 1,290.99$  ng/ml;  $p = 0.255$ , respectively). No differences in IL-6 or hs-CRP were observed after 1 month or 2 years in the clinical control. Levels of TNF- $\alpha$  did not differ between the groups in the early period after BVS or metallic stent implantation, nor during follow-up.

*Conclusion:* The immune-inflammatory response is lower during the early phase after BVS implantation compared to that after metallic stent implantation, but the responses did not differ in the long term.

## 6 Citovaná literatura

---

1. **Tousek, P et al.** *The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: Results of the CZECH-2 registry.* International Journal of Cardiology. 2014, 173:204-208.
2. **Želízko M, Vojáček J, Kala P et al.** Přehled vybraných kardiovaskulárních intervencí v České republice 2012. *ÚZIS ČR, NRKI.* [Online] 2012.  
<https://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/prehled-vybranych-kardiovaskularnich-intervenci-cr>.
3. **Vojáček J et al.** *Third universal definition of myocardial infarction.* Cor et Vasa. 2013, e228–e235.
4. **Thygesen K et al.** *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* European Heart Journal. 2019, 40:237–269.
5. **Widimsky P, Rokyta R, Stasek J et al.** *Acute coronary syndromes with ongoing myocardial ischemia (ACS with OMI) versus acute coronary syndromes without ongoing ischemia (ACS without OMI).* Cor et Vasa. 2013, 55(3):e225–227.
6. **Henquell L, Odoroff CL, Honig CR.** *Coronary intercapillary distance during growth: Relation to PtO<sub>2</sub> and aerobic capacity.* Am J Physiol. 1976, 231:852-1859.
7. **Henquell L, Odoroff CL, Honig CR.** *Intercapillary distance and capillary reserve in hypertrophied rat hearts beating in situ.* Circ Res. 1977, 41: 400-408.
8. **Braunwald E.** *Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations.* Am J Cardiol. 1971, 27(4):416-432.
9. **Jones CJ, Kuo L, Davis MJ et al.** *Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains.* Cardiovasc Res. 1995, 29(5):585-596.
10. **Tonino P, Fearon W, De Bruyne B et al.** *Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation.* J Am Coll Cardiol. 2010, 25:2816-2821.
11. **Toušek P.** *Patofyziologické aspekty moderní léčby ischemické choroby srdeční.* Praha: III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK v Praze, 2013.
12. **Davies JM.** *The pathophysiology of acute coronary.* Heart. 2000, 83:361-366.
13. **Ingwall JS.** *ATP and the Heart.* Norwell, Massachusetts: Kluwer : Academic Publishers, 2002.
14. **Gibbs CL.** *Cardiac energetics.* Physiol Rev. 1978, 58:174–254.
15. **Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Gruenke LD, Craig JC.** *Dual carbonlabeled isotope experiments using D-[6-<sup>14</sup>C] glucose and L-[1,2,3-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>] lactate: a new approach*

- for investigating human myocardial metabolism during ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1985, 5:1138–1146.
16. **Gertz EW, Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA.** *Myocardial substrate utilization during exercise in humans: dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments.* *J Clin Invest.* 1988, 82:2017–2025.
17. **Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC.** *Myocardial fatty acid metabolism in health and disease.* *Physiol Rev.* 2010, 90(1):207-258.
18. **Hochachka PW, Mommsen TP.** *Protons and anaerobiosis.* *Science.* 1983, 219(4591):1391-1397.
19. **Gottlieb RA, Gruol DL, Zhu JY.** *Preconditioning rabbit cardiomyocytes: role of pH, vacuolar proton ATPase, and apoptosis.* *J Clin Invest.* 1996, 97:2391–2398.
20. **Maulik N, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton D, Das DK.** *Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2.* *Circulation.* 1999, 100:II369-75.
21. **Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E et al.** *Antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in recent unstable angina patients undergoing coronary artery bypass grafting.* *World J Surg.* 2004, 28(1):74-79.
22. **Lascano EC, Negroni JA, del Valle HF et al.** *Left ventricular regional systolic and diastolic function in conscious sheep undergoing ischemic preconditioning.* *Cardiovasc Res.* 1999, 41(1):77-86.
23. **Braunwald E, Kloner RA.** *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.* *Circulation.* 1982, 66(6):1146-1149.
24. **Barnes E, Hall RJ, Dutka DP, Camici PG.** *Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol.* 2002, 39:420–427.
25. **Wijns W, Vatner SF, Camici PG.** *Hibernating myocardium.* *N Engl J Med.* 1998, 339: 173–181.
26. **Pagano D, Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, Townend JN, Bonser RS, Camici PG.** *Effects of coronary revascularisation on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in hibernating myocardium.* *Heart.* 2001, 85:208–212.
27. **Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD.** *Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical.* *Circulation.* 1990, 81:IV57–IV68.
28. **Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH.** *Pathobiology of acute myocardial ischemia: Metabolic, functional and ultrastructural studies.* *Am J Cardiol.* 1983, 52:72A–81A.
29. **Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC.** *Myocardial fatty acid metabolism in health and disease.* *Physiol Rev.* 2010, 90(1):207-258.

30. **Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, Clanachan AS, Lopaschuk GD.** *High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation.* J Am Coll Cardiol. 2002, 39(4):718-725.
31. **Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC.** *Myocardial fatty acid metabolism in health and disease.* Physiol Rev. 2010, 90(1):207-258.
32. **Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, Clanachan AS, Lopaschuk GD.** *High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation.* J Am Coll Cardiol. 2002, 39(4):718-725.
33. **Ferrari R, Guardigli G, Mele D et al.** *Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure.* Curr Pharm Des. 2004, 10(14):1699-711.
34. **Pierce GN, Czubyrt MP.** *The contribution of ionic imbalance to ischemia/reperfusion-induced injury.* J Mol Cell Cardiol. 1995, 27(1):53-63.
35. **Dhalla AK, Singal PK.** *Antioxidant changes in hypertrophied and failing guinea pig heart.* Am J Physiol. 1994, 266:H1280–H1285.
36. **Young IS, Woodside JV.** *Antioxidants in health and disease.* J Clin Pathol. 2001, 54:176– 186.
37. **Gasparetto C, Malinverno A, Gulacciati D, Gritti D, Prosperini PG, Specchia G et al.** *Antioxidant vitamins reduce oxidative stress and ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction.* Int J Immunopathol Pharmacol. 2005, 18:487– 496.
38. **Fukui T, Yoshiyama M, Hanatani A, Omura T, Yoshikawa J, Abe Y.** *Expression of p22-phox and gp91-phox, essential components of NADPH oxidase, increases after myocardial infarction.* Biochem Biophys Res Commun. 2001, 281:1200– 1206.
39. **Hill MF, Singal PK.** *Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction.* Circulation. 1997, 96:2414– 2420.
40. **An J, Varadarajan SG, Camara A et al.** *Blocking Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange reduces [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> load after ischemia and improves function in intact hearts.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001, 281(6):H2398-409.
41. **Lu L, Chen SS, Zhang JQ, Ramires FJ, Sun Y.** *Activation of nuclear factor-kappaB and its proinflammatory mediator cascade in the infarcted rat heart.* Biochem Biophys Res Commun. 2004, 321:879–885.
42. **Nichols TC.** *NF-kappaB and reperfusion injury.* Drug News Perspect. 2004, 17:99–104.
43. **Schoonbroodt S, Piette J.** *Oxidative stress interference with the nuclear factor-kappa B activation pathways.* Biochem Pharmacol. 2000, 15:1075–1083.
44. **Shah PK.** *Mechanisms of plaque vulnerability and rupture.* Journal of the American College of Cardiology. 2003, 41:15S-22S.

45. **Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R.** *Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression.* Heart Lung Circ. 2013, 22(6):399-411.
46. **Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T et al.** *Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy.* Circulation. 1985, 4:709–716.
47. **Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R.** *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma.* N Engl J Med. 2003, 349:2316-2325.
48. **Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R.** *Healed plaque ruptures and sudden coronary death.* Circulation. 2001, 103:934-940.
49. **Fuster V, Badimon L, Badimon J et al.** *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes.* N Engl J Med. 1992, 326:242–250.
50. **GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.** *Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.* Lancet. 2016, 388:1545-1602.
51. **Fordyce CB, Roe MT, Ahmad T et al.** *Cardiovascular drug development: is it dead or just hibernating?* J Am Coll Cardiol. 2015, 65:1567-1582.
52. **Statistics Explained.** Causes of death statistics. Eurostat. [Online] 2017. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes\\_of\\_death\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics).
53. **Tousek P, Staskova K, Mala A, Sluka M, Vodzinska A, Jancar R, Maluskova D, Jarkovsky J, Widimsky P on behalf of CZECH-3.** *Incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndrome with and without ongoing myocardial ischaemia: results from the CZECH-3 registry.* European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017, doi: 10.1177/2048872617720929.
54. **McManus DD, Gore J, Yarzebski J et al.** *Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI.* Am J Med. 2011, 124:40–47.
55. **Widimsky P, Wijns W, Fajadet J.** *Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries.* Eur Heart J. 2010, 31: 943-957.
56. **NRKI.** Stručný přehled údajů z Národního registru kardiovaskulárních intervencí za období 2005–2017. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [Online] 2018. [Cited: 7. březen 2019.] <http://www.uzis.cz/rychle-informace/strucny-prehled-udaju-z-narodniho-registru-kardiovaskularnich-intervenci-za-obdobi->.
57. **Toušek P, Horák D, Toušek F et al.** *Trends in epidemiology and the treatment of acute coronary syndromes in the Czech Republic: Comparison of the CZECH-1 and CZECH-2 registries.* Cor et vasa. 2014, 56:e285–e290.

58. **Stašková K et al.** *Trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: Results from the CZECH registries.* *Cor et Vasa.* 2018, 60:e66-e69.
59. **Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M on behalf of the CZECH investigators.** *The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: Results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) regis.* *International Journal of Cardiology.* 2007, 119:212–219.
60. **Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J et al.** Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J.* 2014, 35(29): 1957-1970.
61. **Marceau A et al.** Short and long-term mortality after STEMI versus NON-STEMI: a systematic review and meta-analysis. *JACC.* 2013, 61(10): supplement.
62. **Kvakkestad MK et al.** *Long-term survival in patients with acute myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest: A prospective cohort study.* *Resuscitation.* 2018, 122:41–47.
63. **Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, Urban P. AMIS Plus Registry Investigators.** *Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock.* *Ann Intern Med.* 2008, 149(9):618-626.
64. **Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F et al.** *Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Report From the CathPCI Registry.* *JACC: Cardiovascular interventions.* 2016, 9:341-351.
65. **Thom T, Haase N, Rosamund W et al.** *Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.* *Circulation.* 2006, 113:e85-151.
66. **Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT.** *25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort.* *BMJ.* 2012, 344:e356.
67. **Schmidt M et al.** *Long-Term Survival Among Patients With Myocardial Infarction Before Age 50 Compared With the General Population .* *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016, 9:523-531.
68. **Thygesen K et al.** *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* *EHJ.* 2019, 40:237–269.
69. **Stone SG et al.** *Incidence, Predictors, and Implications of Reinfarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction.* *Circ Cardiovasc Interv.* 2014, 7:543-551.



70. . **Thune JJ et al.** *Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction.* Eur J Heart Fail. 2011, 13(2):148-153.
71. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.** *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* Eur J Heart Fail. 2016, 18(8):891-975.
72. **Roger VL.** *Epidemiology of heart failure.* Circ Res. 2013, 113(6):646-659.
73. **Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ et al.** *Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time?* Am J Epidemiol. 2003, 157(12):1101-1107.
74. **Hung J, Teng TH, Finn J et al.** *Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20,812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia.* J Am Heart Assoc. 2013, 2(5):e000172.
75. **Destaf L, Jernberg T, Löfman I et al.** *Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction.* JACC Heart Fail. 2015, 3(3):234-242.
76. **O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER et al.** *Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* Am Heart J. 1997, 133(6):663-673.
77. **van Leeuwen MAH, Daemen J, van Mieghem NM, de Boer SPM, Boersma E, van Geuns RJ, Zijlstra F, van Domburg RT, Serruya PWJC.** *Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population.* Int J Card. 2013, 167(5):2082-2087.
78. **Vora NA.** *Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016, 9:513-522.
79. **Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande P, Saunamaki K, Jorgensen E.** *Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI.* J Am Coll Cardiol. 2014, 64(20):2101–2108.
80. **Montalescot G et al.** *STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry).* EHJ. 2007, 28:1409–1417.
81. **Tousek P et al.** *Ten years mortality in STEMI patients in the era of primary percutaneous coronary intervention.* Amsterdam, NETHERLANDS : Congress of the European-Society-of-Cardiology (ESC), 2013.
82. **Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, Califf RM, Holmes DR.** *Long-Term Outcome and its Predictors Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated by Shock .* JACC. 2007, 1752–1758.

83. **Bergman R, Hiemstra B, Nieuwland W, Lipsic E, Absalom A, van der Naalt J et al.** *Long-term outcome of patients after out-of-hospital cardiac arrest in relation to treatment: a single-centre study.* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016, 5:328–538.
84. **Naess AC, Steen PA.** *Long term survival and costs per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest.* Resuscitation. 2004, 60:57–64.
85. **Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD.** *Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia.* J Am Coll Cardiol. 2012, 60:21–27.
86. **Berger PB.** *One-Year Survival Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, and its Relation to Early Revascularization.* Circulation. 1999, 99:873-878.
87. **Herrick JB.** *Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries.* JAMA. 1912, 59:2015-2020.
88. **Braunwald E.** *The treatment of acute myocardial infarction: The past, the present and the future.* European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2012, 1:9-12.
89. **DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT.** *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction.* The New England journal of medicine. 1980, 303:897-902.
90. **Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kostering H, Oster H, Leitz K.** *Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase.* Clin Cardiol. 1979, 2:354–363.
91. **Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI.** *Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction (in Russian).* Ter Arkh. 1976, 48:8–19.
92. **Marder VJ, Francis CW.** *Thrombolytic therapy for acute transmural myocardial infarction. Intracoronary versus intravenous.* The American journal of medicine. 1984, 77:921-928.
93. **Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML.** *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour.* Lancet. 1996, 348:771–775.
94. **Isis-2 (second international study of infarct survival) collaborative group.** *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Isis-2.* Lancet. 1988, 2:349-360.
95. **The GUSTO investigators.** *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 1993, 329:673–682.
96. **Topol EJ.** *Acute myocardial infarction: thrombolysis.* Heart. 2000, 83:122–126.

97. **Zijlstra F, deBoer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber J H, Suryapranata H.** *A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 1993, 328:680–684.
98. **Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O’Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz- Ochocki S, O’Neill WW.** *The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 1993, 328:673-679.
99. **Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS et al.** *A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction.* N Engl J Med. 2003, 349:733-742.
100. **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 catheterization laboratory.* EHJ. 2000, 21:823-831.
101. **Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St’asek J, Formanek P.** *Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - Prague 2.* Eur Heart J. 2003, 24:94-104.
102. **de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW.** *Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty.* Am Heart J. 1994, 127:643–651.
103. **Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L.** *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.* N Engl J Med. 1987, 316:701–706.
104. **Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE.** *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.* N Engl J Med. 1979, 301:61–68.
105. **Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H.** *Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients.* J Am Coll Cardiol. 1988, 12:616–623.
106. **Gruntzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W.** *Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience.* N Engl J Med, 1987, 316:1127–1132.
107. **Kaltenbach M, Kober G, Scherer D, Vallbracht C.** *Recurrence rate after successful coronary angioplasty.* Eur Heart J. 1985, 6:276 –281.
108. **Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG.** *Incidence of restenosis after*

*successful coronary angioplasty: a timerelated phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months.* Circulation. 1988, 7:361-371.

109. **Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, DouglasmJS, King SB Jr, Gruentzig AR.** *Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease.* Circulation. 1986, 73:710–717.

110. **Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB.** *Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy.* Circulation. 1997, 96:475-483.

111. **Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB.** *Patterns and mechanisms of n-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study.* Circulation. 1996, 94:1247–1254.

112. **Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB.** *Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study.* Circulation. 1996, 94:35–43.

113. **Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, de Jaegere P, de Feyter PJ, Roelandt JR, Serruys PW.** *Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy.* AM J Cardiol. 1995, 75:772-777.

114. **Luo H, Nishioka T, Eigler NL, Forrester JS, Fishbein MC, Berglund H, Siegel RJ.** *Coronary artery restenosis after balloon angioplasty in humans is associated with circumferential coronary constriction.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996, 16:1393–1398.

115. **Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez B, Newell JB, Roubin GS, Palacios IF.** *Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA.* Circulation. 1995, 91:1397–1401.

116. **Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM.** *Kinetics of cellular proliferation after arterial injury, I: smooth muscle growth in the absence of endothelium.* Lab Invest. 1983, 49:327–333.

117. **Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K.** *Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients.* J Am Coll Cardiol. 1991, 17:433–439.

118. **Garratt KN, Edwards WD, Kaufmann UP, Vlietstra RE, Holmes DR Jr.** *Differential histopathology of primary atherosclerotic and stenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass grafts: analysis of tissue obtained from 73 patients by directional therectomy.* J Am Coll Cardiol. 1991, 17:442-448.

119. **Koster R et al.** *Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis.* Lancet. 2000, 356(9245):1895-1897.

120. **Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P.** *A comparison of balloon-expandable-*

*stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group.* N Engl J Med. 1994, 331:489-495.

121. **Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW.** *Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up.* Circulation. 2001, 104:2007-2011.

122. **Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R.** *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.* N Engl J Med. 2002, 346:1773-1780.

123. **Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy J-J, Vogt P, Kappenberger L, Sigwart U.** *Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent .* N Engl J Med. 1991, 324:13–17.

124. **van der Giessen WJ et al.** *Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries.* Circulation. 1996, 94(7):1690-1697.

125. **Serruys PW et al.** *A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimus-eluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study.* EuroIntervention. 2011, 6(2):195-205.

126. **Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E et al.** *Second- generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial.* Lancet. 2010, 375:201-209.

127. **Harjai KJ, Kondareddy S, Pinkosky B et al.** *Everolimus- eluting stents versus sirolimus- or paclitaxel-eluting stents: two-year results from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) registry.* J Interv Cardiol. 2013, 26:153-162.

128. **Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW.** *Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach.* Eur Heart J. 2007, 28:1936 –1945.

129. **Spuentrup E, Ruebben A, Mahnken A, Stuber M, Kolker C, Nguyen TH, Gunther RW, Buecker A.** *Artifact-free coronary magnetic resonance angiography and coronary vessel wall imaging in the presence of a new, metallic, coronary magnetic resonance imaging stent.* Circulation. 2005, 111:1019–1026.

130. **van der Giessen WJ, Slager CJ, van Beusekom HM, van Ingen Schenau DS, Huijts RA, Schuurbijs JC, de Klein WJ, Serruys PW, Verdouw PD.** *Development of a polymer endovascular prosthesis and its implantation in porcine arteries.* J Interv Cardiol. 1992, 5:175.

131. **Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al.** *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.* N Engl J Med , 2003. 349:1315-23, místo neznámé :

132. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al.** *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease.* N Engl J Med. 2004, 350:221-231.
133. **van Werkum JW, Heestermaas AA, de Korte FI et al.** *Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases.* Circulation. 2009, 119(6):828–834.
134. **Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M et al.** *Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study.* JACC. 2008, 52(14):1134–1140.
135. **Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y et al.** *Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation.* Circulation. 2009, 119(7):987–995.
136. **Tomberli B et al.** *A Brief History of Coronary Artery Stents.* Rev Esp Cardiol. 2018, 71(5):312–319.
137. **Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M et al.** *Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy.* J Am Coll Cardiol. 1993, 21:15–25.
138. **Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R.** *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk.* Journal of the American College of Cardiology. 2006, 48(1):193–202.
139. **Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R.** *Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization.* Circulation. 2007, 115(18):2435–2441.
140. **Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S.** *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis.* Lancet. 2007, 370:937–948.
141. **Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Piniček S, Bruskin O, Schomig A, Kastrati A.** *Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer.* JACC Cardiovasc Interv. 2009, 2:291–299.
142. **Togni M, Raber L, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Windecker S, Meier B, Hess OM.** *Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation.* Int J Cardiol. 2007, 120:212–220.
143. **Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, Kutys R, Xhepa E, Kastrati A, Virmani R, Joner M.** *Neointimal hyperplasia: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment.* Eur Heart J. 2015, 36:2147–2215.
144. **Joner M, Finn AV, Farb A et al.** *Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk.* JACC. 2006, 48:193-202.

145. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. *The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents*. Journal of the American College of Cardiology. 2011, 57(11):1314-1322.
146. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S et al. *The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study*. Eur Heart J. 2015, 36(32):2167-2176.
147. Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, Narula J, Virmani R. *One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis*. JACC Cardiovascular imaging. 2009, 2(5):625–628.
148. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ et al. *Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry*. Circ Cardiovasc Imaging. 2012, 5:660-666.
149. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Lee SW, Kim YH, Whan Lee C, Park SW. *Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation*. Circulation. 2011, 123:2954–2963.
150. Taniwaki M, Windecker S, Räber L. *Neoatherosclerosis as reason for stent failures beyond 5 years after drug-eluting stent implantation*. Eur Heart J. 2014, 35:1980
151. Yamaji K et al. *Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: the INVEST registry*. JACC. 2017, 70:2330–2344.
152. Neumann F et al. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J. 2019, 40:87-165.
153. Riegger J, Byrne RA et al. *Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A Multicenter European study*. Eur Heart J. 2016, 37(19):1538-1549.
154. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW. *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions*. Circulation. 2007, 115:2344-2351.
155. Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, Honda Y, Kume T, Aizawa T, Mitsudo K, Miyazaki S, Yamaguchi T, Hiyoshi E, Nishimura E, Isshiki T, RESTART investigators. *Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation*. Circulation. 2010, 122:52-61.
156. van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. *Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry*. J Am Coll Cardiol. 2009, 53:1399-1409.

157. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A. *Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: result from a registry of 18,334 patients.* JACC Cardiovasc Interv. 2013, 6:1267-1274.
158. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, Wenaweser P, Daemen J, Meier B, Juni P, Serruys PW, Windecker S. *Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation.* Circulation. 2012, 125:1110-1121.
159. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD, ADAPT-DES Investigators. *Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study.* Lancet. 2013, 382:614-623.
160. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. *Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary.* Eur Heart J. 2015, 36:2608-2620.
161. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. *Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27:1500–1510.
162. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA. *Clinical, angiographic and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis.* JAMA. 2011, 306(16):1765-1774.
163. Vozarova B et al. *The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians.* Hum Genet. 2003, 112:409–413.
164. Dalziel B et al. *Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity.* Obes Res. 2002, 10:401–407.
165. Costa A et al. *Lower rate of tumor necrosis factor-alpha -863A allele and higher concentration of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes.* Metabolism. 2003, 52:1068–1071.
166. Furuta M et al. *Relationship of the tumor necrosis factor-alpha -308 A/G promoter polymorphism with insulin sensitivity and abdominal fat distribution in Japanese patients with type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract. 2002, 56:141–145.
167. Machecourt J et al. *Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients.* JACC. 2007, 50:501-508.
168. Miao Y, Yu-Jie Z, Zhi-Jian W, Dong-Mei S, Yu-Yang L, Ying-Xin Z, Fei G, Shi-Wei Y, De-An J. *Chronic kidney disease and the risk of stent thrombosis after percutaneous*



*coronary intervention with drug-eluting stents.. Catheter Cardiovasc Interv.* 2012, 80:361-367.

169. **Honda T, Fujimoto K, Miyao Y, Koga H, Ishii M.** *Current cigarette smoking is an independent risk factor for subacute stent thrombosis in acute myocardial infarction patients.* J Cardiol. 2014, 63:358-364.

170. **Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, Mayer K, Bernlochner I, Schomig A, Kastrati A.** *No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting.* Eur Heart J. 2011, 32:1605-1613.

171. **Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrlers K, Morath T, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N.** *Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention.* Eur Heart J. 2009, 30:916–992.

172. **Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS.** *Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcome among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a metaanalysis.* JAMA. 2010, 304:1821-1830.

173. **Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N.** *Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis.* J Am Coll Cardiol. 2009, 53:849–856.

174. **Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ.** *A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study.* J Am Coll Cardiol. 2012, 59:2159-2164.

175. **Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G et al.** *Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting.* N Engl J. 2012, 267:2100-2109.

176. **Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, GRAVITAS Investigators.** *Standard- vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention; the GRAVITAS randomized trial.* JAMA. 2011, 305:1097-1105.

177. **Lettingo M.** *Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: facts or fancies?* Eur J Intern Med. 2010, 21:484–489.

178. **Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al.** *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study.* J Am Coll Cardiol. 2008, 51:256–260.

179. . **Jakubowski A, Chlopicki S, Olszanecki R et al.** *Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidinones in the isolated guinea pig heart.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005, 72:139–145.
180. **Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ.** *Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016).* BMC Cardiovasc Disord. 2017, 17:3.
181. **Norgard NB, Mathews KD, Wall GC.** *Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors .* Ann Pharmacother. 2009, 43:1266–1274.
182. **Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King 3rd SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters Jr WL.** *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures.* Circulation. 1988, 78:486–502.
183. **Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM.** *Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection.* Circulation. 1990, 82(4):1193-1202.
184. **Généreux P, Redfors B, Witzenbichler B, Maehara A, Yadav M, Weisz G, Francese DP, Parvataneni R, Brener SJ.** *Angiographic predictors of 2-year stent thrombosis in patients receiving drug-eluting stents: Insights from the ADAPT-DES study.* Catheter Cardiovasc Interv. 2017, 89(1):26-35.
185. **Toušek P, Kočka V, Malý M, Lisa L, Buděšínský T, Widimský P.** *Neointimal coverage and late apposition of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds implanted in the acute phase of myocardial infarction: OCT data from the PRAGUE-19 study.* Heart Vessels. 2016, 31(6):841-845.
186. **Nakano M et al.** *Causes of early stent thrombosis in patients presenting with acute coronary syndrome: an ex vivo human autopsy study.* J Am Coll Cardiol. 2014, 63:2510–2520.
187. **Taniwaki M et al.** *Mechanisms of very late drug- eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography.* Circulation. 2016, 133:650–660.
188. **Souteyrand G et al.** *Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry.* Eur Heart J. 2016, 37:1208–1216.
189. **Foin N et al.** *Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition.* Circ Cardiovasc Interv. 2014, 7:180-189.
190. **Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V.** *Platelet thrombus formation on collagen type I. A model of deep vessel injury. Influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation.* Circulation. 1988, 78:1431-1442.

191. **Holme PA et al.** *Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997, 17:646–653.
192. **Laura Mauri et al.** *Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents.* *N Engl J Med.* 2014, 371:2155-2166.
193. **Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Brigori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A.** *Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents.* *JAMA.* 2005, 293:2126-2130.
194. **Camenzind E, Steg PG, Wijns W.** *Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern.* *Circulation.* 2007, 115:1440–1455.
195. **Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A.** *Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents.* *N Engl J Med.* 2007, 356:1030-1039.
196. **Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB.** *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents.* *N Engl J Med.* 2007, 356:998-1008.
197. **Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW.** *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine practise: data from a large two-institutional cohort study.* *Lancet.* 2007, 369:667-678.
198. **Simon C, Palmaz JC, Sprague EA.** *Influence of topography on endothelialization of stents: clues for new designs.* *J Long Term Eff Med Implants.* 2000, 10:143–151.
199. **LaDisa JF Jr et al.** *Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling.* *Biomed Eng Online.* 2006, 5:40.
200. **Richter Y, Edelman ER.** *Cardiology is flow.* *Circulation.* 2006, 113:2679–2682.
201. **Sabate M et al.** *Everolimus-eluting bioresorbable stent versus durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial.* *Eur Heart J.* 2016, 37:229-240.
202. **Onuma Y et al.** *Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the Absorb everolimus-eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB Cohort B trial.* *JACC Cardiovasc Interv.* 2014, 7:1400-1411.

203. **Kang SH, Chae IH, Park JJ, Lee HS, Kang DY, Hwang SS, Youn TJ, Kim HS.** *Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trial.* JACC Cardiovasc Interv. 2016, 9:1203–1212.
204. **Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, Benn HA, Gaglia MA Jr, Torguson R, Waksman R.** *Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis.* JACC Cardiovasc Interv. 2016, 9:12-24.
205. **Neumann F et al.** *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.* European Heart Journal. 2019, 40:87–165.
206. **Serruys PW et al.** *Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes.* Circulation. 2010, 122:2301–2312.
207. **Ali ZA et al.** *Three-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta- analysis from the ABSORB randomized trials.* Circulation. 2018, 137:464–479.
208. **Stefan V.** DESolve Nx, Cx, and Amity: a family of progressively thinner-strut PLLA-based BRS with novel properties. . *TCTMD.* [Online] 2017. <https://www.tctmd.com/slide/desolve-nx-cx-and-amity-family-progressively-thinner-strut-plla-based-brs-novel-properties>.
209. **TCT 16:** prospective, multicenter evaluation of the DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold – imaging outcomes and five-year clinical and imaging results. *TCTMD.* [Online] 2017. <https://www.tctmd.com/slide/tct-16-prospective-multicenter-evaluation-desolve-novolimus-eluting-bioresorbable-coronary>.
210. **Lafont A.** *ARTDIVA in BioResorbable vascular scaffolds.* Boston, MA, USA: Presented at BRS, 2014.
211. **Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, Van Mieghem NM, Verheye S, von Birgelen C, Christiansen EH, Barbato E, Garcia-Garcia HM, Waksman R a investigators BIOSOLVE-II and III.** *Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: Pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III.* Catheter Cardiovasc Interv. 2018, 1;92(7):E502-E511.
212. **Haude M et al.** *Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial.* Lancet. 2016, 387:31–39.
213. **Abizaid A et al.** *6-month clinical and angiographic outcomes of a novel radiopaque sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: the FANTOM II study.* JACC Cardiovasc Interv. 2017, 10:1832–1838.
214. **Onuma Y, Serruys PW.** *Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization?* Circulation. 2011, 123:779–797.

215. **Indolfi C, De Rosa S, Colombo A.** *Bioresorbable vascular scaffolds — basic concepts and clinical outcome.* Nature Reviews Cardiology. 2016, 13:719–729.
216. **Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al.** *A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial.* Lancet. 2008, 371(9616):899–907.
217. **Brie D, Penson P, Serban MC, Toth PP, Simonton C, Serruys PW, Banach M.** *Bioresorbable scaffold - A magic bullet for the treatment of coronary artery disease?* Int J Cardiol. 2016, 15;215:47-59.
218. **Otsuka F et al.** *Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model.* Circ. Cardiovasc Interv. 2014, 7:330–342.
219. **Kolandaivelu K et al.** *Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings.* Circulation. 2011, 123:1400–1409.
220. **Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA et al.** *Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial.* Eurointervention. 2012, 7:1060-1061.
221. **Nieman K, Dudek D, Ormiston J, et al.** *ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold.* Circulation. 2011, 124: A10570.
222. **Serruys PW et al.** *Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial.* Lancet. 2016, 388:2479-2491.
223. **Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al.** *ABSORB III Investigators Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease.* N Engl J Med. 2015, 373:1905–1915.
224. **Brugaletta S et al.** *Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study.* JACC. 2015, 8:189-197.
225. **Sabaté M et al.** *Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial.* Eur Heart J. 2016, 37:229-240.
226. **Byrne RA et al.** *Prospective, randomized trial of bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary stenting for myocardial infarction: the Intracoronary Scaffold Assessment a Randomized evaluation of Absorb in Myocardial Infarction.* Eur Heart J. 2019, 40:167-176.

227. **Cassese S et al.** Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016, 387:537–544.
228. **Arroyo D, Gendre G, Schukraft S et al.** Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: Two-year clinical outcomes of the EVERBIO II trial. *Int J Cardiol*. 2017, 243:121-125.
229. **Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A et al.** A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II). *Lancet*. 2015, 385:43-54.
230. **Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T et al.** A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015, 36:3332-3342.
231. **Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B et al.** Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015, 66:2298–2309.
232. **Mattesini A, Bartolini S, Sorini Dini C, Valente S, Parodi G, Stolcova M, Meucci F, Di Mario C.** The DESolve novolimus bioresorbable Scaffold: from bench to bedside. *J Thorac Dis*. 2017, 9:S950-S958.
233. **Mattesini A, Boeder N, Valente S, Löblich K, Dörr O, Secco GG, Foin N, Caiazzo G, Ghione M, Gensini GF, Porto I, Di Mario C, Nef H.** Absorb vs. DESolve: an optical coherence tomography comparison of acute mechanical performances. *EuroIntervention*. 2016, 12(5):e566-73.
234. **Abizaid A, Costa RA, Schofer J et al.** Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016, 9(6):565-574.
235. **Nef H et al.** TCT-331 Multi-Center, Post-marketing Evaluation of the Elixir DESolve® Novolimus Eluting Bioresorbable Coronary Stent System: 24-month Results from the DESolve PMCF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 70 (18 Supplement) B136.
236. **Verhaye S et al.** TCT-17 Prospective, Multi-Center Evaluation of the DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold: Imaging Outcomes and 3-Year Clinical and Imaging Results. *JACC*. 2015, 66 (suplement) B7.
237. **Rapetto C, Leoncini M.** Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives. *J Thorac Dis*. 2017, 9(Suppl 9):S903-S913.
238. **Waksman R et al.** Second-generation magnesium scaffold Magmaris: device design and preclinical evaluation in a porcine coronary artery model. *EuroIntervention*. 2017, 13:440–449.

239. **Grube E.** *Bioabsorbable stent: the Boston Scientific and REVA technology.* Barcelona, Spain. EuroPCR, 2009.
240. **Abizaid A, Didier C, Frey N, Lutz M, Weber-Albers J, Dudek D, Chevalier B, Lansky A, Anderson J.** *TCT-332 FANTOM II Trial: Safety & Performance Study of the Fantom Sirolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold – First Report on Initial 24 Month Outcomes.* JACC. 2017, 70(18):supplement.
241. **Granada J.** *Fully Bioresorbable PLLA-Based Sirolimus-Eluting MeRes 100 Scaffold (Meril Life Science).* EuroPCR, Francie. [Online] 2015.  
<http://www.pconline.com/Lectures/2015/Fully-bioresorbable-PLLA-based-sirolimus-eluting-MeRes-100-scaffold-Meril-Life-Science-India>.
242. **Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ.** *Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection.* Eur Heart J. 2011, 32:23-31.
243. **Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuffi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A.** *Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina.* Circulation. 1998, 98:2370-2376.
244. **Chen Y, Zhang Q, Liao YH.** *Effect of tumor necrosis factor-alpha on neutralization of ventricular fibrillation in rats with acute myocardial infarction.* Mediat Inflamm. 2011, 2011:565238.
245. **Dinarello CA.** *Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases.* Blood. 2011, 3720-3732.
246. **Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A et al.** *Interleukin-1 receptor antagonist: a sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease. : J Thromb Thrombolysis.* 2002, 14:139–143.
247. **Galea J, Armstrong J, Gadsdon P et al.** *Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996, 16:1000–1006.
248. **Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al.** *Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med. 2007, 356:1517–1526.
249. **Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ et al.** *Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation.* J Immunol. 1995, 154:2434–2440.
250. **Martinon F, Petrilli V, Mayor A et al.** *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome.* Nature. 2006, 440:237–241.
251. **Deliargyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC, Boucher WS, Tate DA, Dehmer GJ.** *Sites of Interleukin-6 Release in Patients With Acute Coronary Syndromes and in Patients With Congestive Heart Failure.* Am J Cardiol. 2000, 86:913–918.

252. **Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Morthfield TC.** C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ.* 1996, 312(7038):1061-1065.
253. **Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Canno CP, Braunwald E.** C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. : *J Am Coll Cardiol.* 1998, 31:1460–1465.
254. **Pietila K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M.** Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct in patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 1993, 14(7):915-919.
255. **Pietila K, Harmoinen AP, Jokinity J, Pasternack AI.** Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J.* 1996, 17:1345-1349.
256. **Gabay C, Kushner I.** Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999, 340:448–454.
257. **Ikeda U, Ito T, Shimada K.** Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clinical Cardiology.* 2001, 24:701–704.
258. **Suleiman M, Khatib R, Agmon Y et al.** Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47:962–968.
259. **Thomas TC, Rollins SA, Rother RP et al.** Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol.* 1996, 33:1389–1401.
260. **Pinckard RN, Olson MS, Giclas PC, Terry R, Boyer JT, O'Rourke RA.** Consumption of classical complement components by heart subcellular membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1975, 56:740–750.
261. **Nicholls SJ, Cavender MA, Kastelein JP et al.** Inhibition of secretory phospholipase A(2) in patients with acute coronary syndromes: rationale and design of the Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndrome for 16 Weeks (VISTA-16) trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26:71-75.
262. **Karabina SA, Brocheriou S, Naour GL et al.** Atherogenic properties of LDL particles modified by human group X secreted phospholipase A2 on human endothelial cell function. *FASEB.* 2006, 20:2547–2549.
263. **Gora S, Maouche S, Atout R et al.** Phospholipolyzed LDL induces an inflammatory response in endothelial cells through endoplasmic reticulum stress signaling. *FASEB.* 2010, 24:3284–9327.
264. **Fuentes L, Hernandez M, Fernandez-Aviles FJ et al.** Cooperation between secretory phospholipase A2 and TNF-receptor superfamily signaling: implications for the inflammatory response in atherogenesis. *Circ Res.* 2002, 91:681–688.



265. **Liu PY, Li YH, Wei-Chuan T et al.** Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2003, 24:1824–1832.
266. **Mallat Z, Steg G, Benessiano J et al.** Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 46:1249–1257.
267. **MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF.** Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J.* 1999, 338:479–487.
268. **Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS et al.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006, 26:2523–2529.
269. **The Lp-PLA2 Studies Collaboration.** Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010, 375:1536–1544.
270. **Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L et al.** Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012, 307:2499–2506.
271. **Blann AD, Nadar SK, Lip GYH et al.** The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003, 24:2166–2179.
272. **Tenaglia AN, Buda JA, Wilkins GR et al.** Levels of expression of P-selectin, E-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1997, 79:742–747.
273. **Scialla JJ, Plantinga LC, Kao WHL et al.** Soluble P-selectin levels are associated with cardiovascular mortality and sudden cardiac death in male dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011, 33:224–230.
274. **Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B et al.** Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Euro-Intervention.* 2013, 8:1134–1142.
275. **Fisk M, Gajendragadkar PR, Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB, Cheriyan J.** Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014, 14:155–165.
276. **Cheriyan J, Webb AJ, Sarov-Blat L et al.** Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia. *Circulation.* 2011, 123:515–523.
277. **Denise Martin E, De Nicola GF, Marber MS.** New therapeutic targets in cardiology: p38 alpha mitogen-activated protein kinase for ischemic heart disease. *Circulation.* 2012, 126:357–368.

278. **Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS.** *Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials.* *Heart.* 2003, 89:1200–1204.
279. **Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ et al.** *Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response.* *Am J Cardiol.* 1997, 80:1476–1478.
280. **Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C.** *Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions.* *Eur Heart J.* 2004, 25:1679–1687.
281. **Rajagopal V, Gurm HS, Bhatt DL et al.** *Relation of an elevated white blood cell count after percutaneous coronary intervention to long-term mortality.* *Am J Cardiol.* 2004, 94:190–192.
282. **Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yo-shiyama M, Yoshikawa J.** *Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation.* *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43:18–23.
283. **Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T et al.** *Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.* *Heart.* 2000, 84:83–87.
284. **Aggarwal A, Schneider DJ, Terrien EF, Gilbert KE, Dauer-man HL.** *Increase in interleukin-6 in the first hour after coronary stenting: an early marker of the inflammatory response.* *J Thromb Thrombolysis.* 2003, 15:25–31.
285. **Navarro-López F, Francino A, Serra A et al.** *Late L- lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism?* *Rev Esp Cardiol.* 2003, 56:465–472.
286. **Danenbergh H, Welt F, Walker M et al.** *Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation following balloon and stent injury in rabbits.* *Circulation.* 2002, 105:2917–2922.
287. **Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Paez RP, Hossne NA Jr, Catani R, Buffolo E.** *Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent.* *Ann Thorac Surg.* 2003, 76:1528–1532.
288. **Grewe PH, Deneke T, Machraoui A et al.** *Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen.* *J Am Coll Cardiol.* 2000, 35:157–163.
289. **Almagor M, Keren A, Banai S.** *Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease.* *Am Heart J.* 2003, 145:248–253.
290. **Gottsauer-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S et al.** *Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation.* *Eur Heart J.* 2000, 21:1152–1158.
291. **Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA et al.** *Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention.* *Circulation.* 2001, 104:992–997.

292. **Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ et al.** The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: the Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002, 40:1375-1385.
293. **Schachinger V, Halle M, Minners J et al.** Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1997, 30:927-934.
294. **Hofma SH, Whelan DM, van Beusekom HM, Verdouw PD, van der Giessen WJ.** Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J.* 1998, 19:601-609.
295. **Behrendt D, Ganz P.** Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002, 90(Suppl):40L-48L.
296. **Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG.** Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34:1675-1679.
297. **Lerman A, Zeiher AM.** Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005, 111:363-368.
298. **Farb A, Weber DK, Kolodgie FD et al.** Morphologic predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002, 105:2974-2980.
299. **Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW.** Late angiographic stent thrombosis (last) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2005, 45:2088-2092.
300. **McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW.** Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004, 364:1519-1521.
301. **Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, Ligthart JM, van Essen D, de Feyter PJ, Serruys PW.** Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006, 27:166-170.
302. **Nakazawa R, Ladich G, Finn E, Virmani AV.** Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. *EuroIntervention.* 2008, 4 Suppl C:C7-10.
303. **Alfonso F, Rivero F.** Optical Coherence Tomography to Optimize Stent Deployment: Seeing is Believing. *Rev Esp Cardiol.* 2015, 68:175-178.
304. **Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaray S.** Effect of hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation.* 2001, 103:1933-1935.

305. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000, 102:2165–2168.
306. **Luo YI, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L.** Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin. *Heart Vessels*. 2004, 9(6):257-262.
307. **Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca et al.** Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008, 359:2195-2207.
308. **Versaci F, Gasparone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, Ghini AS, Ferrero V, Chiariello L, Giofrè PA et al.** Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). *JACC*. 2002, 40:1935–1942.
309. **Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarker B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang W, Wang D, Flather MD, Crossman DC.** The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015, 36:377-384.
310. **Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GG, Van Tassell BW, Robati R, Roach LM, Arena RA, Roberts CS, Varma A, Gelwix CC, Salloum FN, Hastillo A, Dinarello CA, Vetrovec GW a Investigators, VCU-ART.** Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010, 105:1371-1377.
311. **Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, Oddi C, Roberts CS, Melchior RD, Mueller GH, Abouzaki NA, Rengel LR, Varma A, Gambill ML, Falcao RA, Voelkel NF, Dinarello CA, Vetrovec GW.** Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013, 111:1394-1400.
312. **Paul M Ridker, Brendan M. Everett, Tom Thuren et al.** Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017, 377:1119-1131.
313. **Kočka V, Malý M, Toušek P, Buděšínský T, Lisa L, Prodanov P, Jarkovský J, Widimský P.** Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart J*. 2014, 35:787-794.
314. **Marchese G, Petr R, Tousek P, Widimsky P, Kocka V.** Bioresorbable vascular scaffolds in STEMI patients: multimodality imaging comparison in mid-term perspective. *Minerva Cardioangiol*. 2016, 64(4):411-418.
315. **Toušek P, Kočka V, Malý M, Kozel M, Petr R, Hajsl M, Jarkovský J, Lisa L, Buděšínský T, Widimský P.** Long-term follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients: PRAGUE-19 study update. *EuroIntervention*. 2016, 12(1):23-29.
316. **Stone GW, Gao R, Kimura T, Kereiakes DJ, Ellis SG, Onuma Y, Cheong WF, Jones-McMeans J, Su X, Zhang Z, Serruys PW.** 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable

scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016, 387(10025):1277-1289.

317. **Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A.** The EXAMINATION trial: 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014, 7:64–71.

318. **Ortega-Paz L et al.** Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention*. 2017, 12:2110-2117.

319. **Stone GW et al.** Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 70:2863–2874.

320. **Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP et al.** Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy in the treatment of coronary lesions. *Am Heart J*. 2014, 167:133-140.

321. **Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y.** Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention*. 2017, 12:1747–1756.

322. **Kefer JM, Galanti LM, Desmet S, Deneys V, Hanet CE.** Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal stent and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*. 2005, 16(8):505-559.

323. **Chen SL, Liu Y, Lin L, Ye F, Zhang JJ, Tian NL, Zhang JX, Hu ZY, Xu T, Li L, Xu B, Latif F, Nguyen T.** Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina. *J Interv Cardiol*. 2014, 27(2):142-154.