

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

I. interní klinika - kardiologická

Přednosta: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA



**Řešení problematiky in-stent restenóz použitím
dedikovaných drug eluting balonků**

Disertační práce

MUDr. David Richter

Školitel: MUDr. Vlastimil Doupal, Ph.D.

Olomouc 2017

Jméno a příjmení autora: MUDr. David Richter

Název disertační práce: Řešení problematiky in-stent restenóz použitím dedikovaných drug eluting balonků

Pracoviště: I. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Školitel: MUDr. Vlastimil Doupal, Ph.D.

Rok obhajoby disertační práce: 2017

Author's first name and surname: David Richter, MD.

Title of the doctoral thesis: Solution of the issue in-stent restenosis using a dedicated drug eluting balloons

Department: Department of Internal Medicine I - Cardiology, University Hospital Olomouc and Palacky University - Faculty of Medicine and Dentistry, Olomouc, Czech Republic

Supervisor: Vlastimil Doupal, MD. PhD.

The year of presentation: 2017

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele MUDr. Vlastimila Doupala, Ph.D., uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Rovněž deklaruji neexistenci střetu zájmů autora i školitele ve vztahu k výrobcům a distributorům jakýchkoliv léčivých přípravků, lékařské techniky a zdravotnického materiálu, a to včetně těch, které byly používány v rámci vlastní disertační práce.

V Olomouci dne 13. 3. 2017

MUDr. David Richter

Poděkování:

Děkuji školiteli MUDr. Vlastimilu Doupalovi, Ph.D., konzultantům prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., FESC, FACC, MBA, MUDr. Martinu Slukovi, MUDr. Jiřímu Ostřanskému, MUDr. Davidu Vindišovi, MUDr. Miloši Špačkovi a ostatním pracovníkům I. interní kliniky - kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc za péči o pacienty, pomoc a cenné rady, které mi poskytli při zpracování disertační práce.

Děkuji rovněž Dr. Mgr. Janě Zapletalové z ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, která provedla statistické zpracování dat.

Zvláštní poděkování patří rovněž vedoucímu IT pracovníku Leu Recovi, který významnou měrou přispěl ke stylizaci a grafickému zpracování disertační práce.

Obsah

1	Teoretická část: Ischemická choroba srdeční	7
1.1	Epidemiologie ischemické choroby srdeční (ICHS)	7
1.2	Definice, etiopatogeneze ICHS, ateroskleróza	9
1.3	Klinická klasifikace ICHS	13
1.3.1	Chronické formy ICHS	14
	A/ Stabilní angina pectoris (AP)	14
	B/ Němá ischemie myokardu	16
	C/ Vazospastická angina pectoris	17
	D/ Koronární syndrom X, mikrovaskulární AP	19
1.3.2	Akutní formy ICHS - akutní koronární syndromy (AKS)	19
	A/ Nestabilní angina pectoris (NAP)	19
	B/ Infarkt myokardu (IM)	20
	C/ Náhlá koronární smrt.....	23
1.4	Selektivní koronarografie (SKG), intrakoronární diagnostické metody a perkutánní koronární intervence (PCI)	25
1.4.1	Historie SKG a PCI.....	25
1.4.2	Selektivní koronarografie.....	26
1.4.3	Novější intrakoronární diagnostické metody	33
1.4.4	Perkutánní koronární intervence (PCI) a problematika hojení stentů.....	36
	A. Trombóza stentu (ST)	38
	B. In-stent restenóza (ISR).....	39
2	Vlastní disertační práce: „Řešení problematiky in-stent restenóz použitím dedikovaných drug eluting balonků“	41
2.1	Cíl práce.....	41
2.2	Soubor, materiál a metodika.....	41
2.3	Výsledky.....	46
2.4	Diskuze	49
2.5	Závěr.....	51
	Souhrn.....	53
	Summary	56

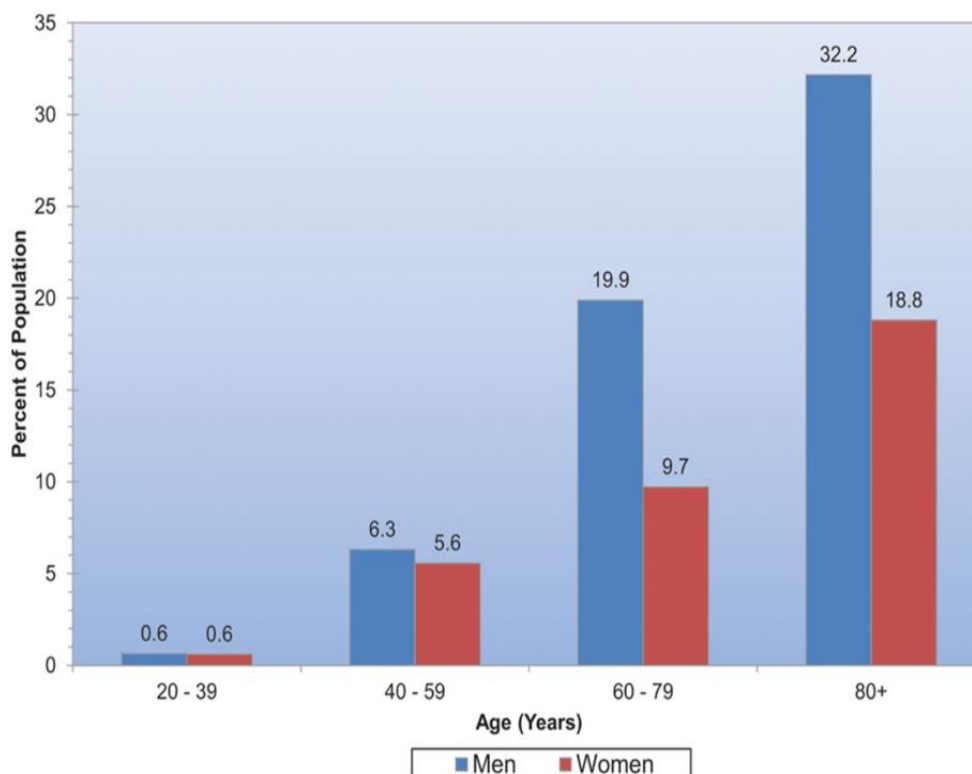
Seznam použitých zkratk	59
Literatura	61
Přehled publikací	69

1 Teoretická část: Ischemická choroba srdeční

1.1 Epidemiologie ischemické choroby srdeční (ICHS)

ICHS postihuje lidstvo zřejmě již od nepaměti, ale zcela jistě již minimálně posledních 3 000 let, což prokazatelně dokládají nálezy na mumiích starého Egypta (1). V současnosti každoročně umírají v Evropě na kardiovaskulární onemocnění, nejčastěji na ICHS, téměř čtyři miliony lidí, což je více než polovina (50-55 %) ze všech úmrtí (2,3). Dle oficiálních pramenů aktuálně žije ve Spojených státech amerických (USA) kolem 15,5 milionů dospělých starších 20 let s nějakou formou chronické ICHS, což znamená celkovou prevalenci 6,2 % (7,6 % u mužů a 5,0 % u žen), ale například ve věkové kategorii 60-79 let je prevalence ICHS již téměř 20 % u mužů a téměř 10 % u žen - podrobněji viz graf 1. Celková prevalence infarktu myokardu v USA pak činí 2,8 % (4).

Graf 1. Prevalence ICHS v USA dle věku a pohlaví (zdroj: Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29-322.*)



V České republice (ČR) je obvykle uváděna roční incidence ICHS v rozmezí 5-10 nových případů na 1 000 obyvatel a roční mortalita 2-3 úmrtí na ICHS na 1 000 obyvatel. Celková prevalence ICHS v ČR je odhadována kolem 10 %. V posledních desetiletích v ČR zvolna, ale setrvale klesala kardiovaskulární mortalita, přičemž k nejvýznamnějšímu poklesu v úmrtnosti dochází u akutního infarktu myokardu (pokles úmrtnosti o 65 % od roku 1990!). Na tomto příznivém jevu se přibližně stejnou měrou podílí jak zlepšená primární prevence, tak léčba ICHS. Unikátní preventivní studie MONICA a post-MONICA dokládají v odstupu více než 20 roků (1985 až 2008) na náhodném reprezentativním vzorku pozitivní ovlivnění „rizikového profilu“ české populace (snížení počtu kuřáků, zlepšení lipidogramu a léčby hyperlipidémie, zlepšená diagnostika a léčba hypertenze). Za stejnou dobu se však bohužel zvýšil průměrný body mass index u mužů, ale především se zdvojnásobil celkový počet diabetiků 2. typu („epidemie 21. století“). Tento nárůst prevalence diabetu je, při stacionární roční incidenci, interpretován jako efekt výrazně zlepšené léčby vedoucí k 50 % poklesu úmrtnosti diabetiků (1,5-7). Podrobněji viz tabulka 1.

Tabulka 1. Studie MONICA a post- MONICA: vývoj kardiovaskulárních rizikových faktorů v ČR mezi léty 1985-2008 (upraveno podle: Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA, Atherosclerosis* 2010; 211: 676-681.)

Rizikový faktor	Muži	Ženy
Kouření	- 15%	idem
BMI	+ 2	idem
TK (syst/diast)	-3,3/-1,5	-5/-2 mmHg
Prevalence HN	idem	- 5%
CHOL celk.	- 0,9	- 0,9 mmol/l
Non HDL chol.	- 0,9	- 0,9 mmol/l
Prevalence HLP	- 14%	- 21%
Prevalence DM	+ 100%	+ 100%

1.2 Definice, etiopatogeneze ICHS, ateroskleróza

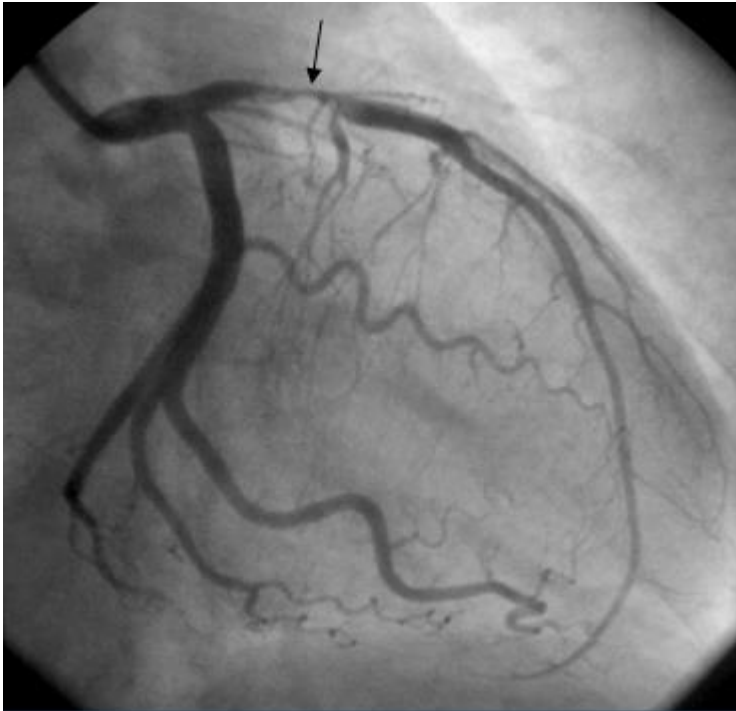
Ke vzniku ischemie myokardu vede aktuální nepoměr (akutní nebo chronický) mezi dodávkou a potřebou kyslíku v myokardu. Proto lze rozlišovat koronární a extrakoronární příčiny ischemie myokardu. Ischemie myokardu z koronárních příčin, tzv. **primární ICHS**, představuje přes 90 % případů a je způsobena významně sníženou perfuzí koronárními arteriemi nebo jejich uzávěrem. Zdaleka nejčastější příčinou primární ICHS (cca 95 %) je koronární **ateroskleróza**, ostatní příčiny jsou mnohem vzácnější: koronární embolizace, spontánní nebo traumatické disekce koronárních tepen, koronární spazmy, vaskulitidy, velké koronární píštěle, anomálie koronárních tepen (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Koronarografické nálezy a různé příčiny ICHS (*zdroj: archiv autora*)

a/ Normální koronarogram - obě koronární tepny zcela bez stenóz (na obr. vlevo arteria coronaria dextra, vpravo arteria coronaria sinistra)



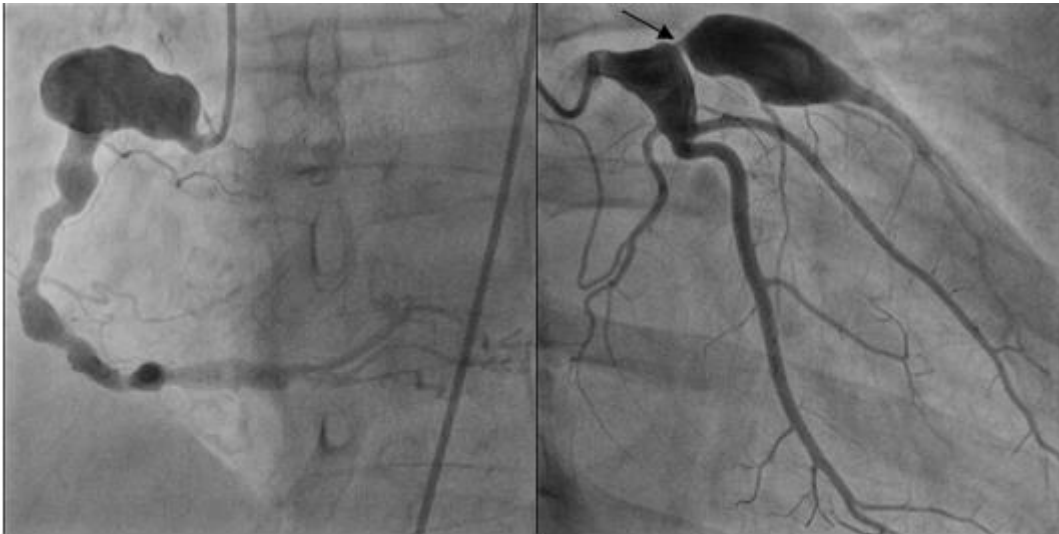
b/ Významná aterosklerotická stenóza proximální části ramus interventricularis anterior (RIA)
(šipka)



**c/ Spontánní disekce koronární tepny - entry disekce patrné v proximální části RIA (šipka),
dále je patrné „zdvojené“ lumen tepny (pravé + falešné lumen)**



d/ Vaskulitida koronárních tepen (Kawasakiho choroba u 20-letého muže) - jasně patrná velká aneurysmata na proximálních částech všech koronárních tepen a také stenóza mezi aneurysmaty (šipka)



Sekundární ICHS z extrakoronárních příčin je charakterizována zachovanou koronární perfuzí, ale sníženým obsahem kyslíku v krvi (hypoxií) nebo patologicky zvýšenou potřebou přívodu kyslíku do myokardu (těžší anémie, hyperthyreóza, těžká plicní hypertenze, respirační insuficience, šokové stavy, významná hypertrofie levé komory srdeční, hypertrofická a dilatační kardiomyopatie, aortální stenóza, tachy- a bradyarytmie atd.).

Ateroskleróza (AS) je chronický, progresivní a primárně zánětlivý proces, který je odpovědí na funkční a morfologické poškození endotelu tepen v důsledku působení různých endogenních a exogenních nox neboli tzv. rizikových faktorů (RF) aterosklerózy. AS je charakterizována hromaděním lipidů, některých krevních komponent (makrofágy...) a fibrózní tkáně v intimě a částečně i medii tepen. Za předstupeň AS, který je ještě plně reverzibilní, je považována porucha fyziologických funkcí endotelu neboli endoteliální dysfunkce. Endoteliální dysfunkce vznikající působením různých RF vede jednak ke zvýšené propustnosti cévní stěny (především pro aterogenní lipidy a makrofágy) a také k převaze vazokonstrikčních a protrombotických mechanismů (8-10).

V současnosti se nejvíce používá **patologickoanatomická klasifikace AS lézí podle American Heart Association** (11):

Typ I: jen mikroskopická depozita lipidů v intimě, pěnové buňky

Typ II: tukové proužky již patrné okem

Typ III: intermediární léze - malá depozita tuků mezi vrstvami buněk hladké svaloviny

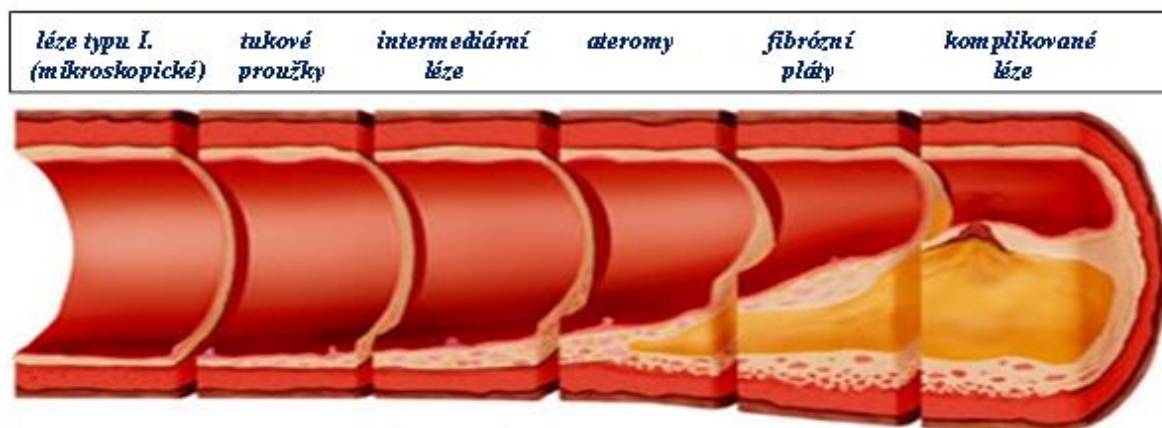
Typ IV: ateromy - velké lipidové jádro a četné makrofágy přeměněné v pěnové buňky

Typ V: fibrózní pláty - převažuje obsah pojivové tkáně nad lipidy

Typ VI: komplikované AS léze - vznikají z typů IV a V, dělí se na podtypy: VIa - s přítomnou rupturou plátu, VIb - s krvácením do plátu, VIc - s trombem na plátu, VIabc - znamená přítomnost všech 3 komplikací na jednom plátu.

Léze typu IV. a V. jsou tzv. stabilní AS pláty a pokud v koronárním řečišti dosáhnou hemodynamické významnosti, pak jsou příčinou chronických forem ICHS. Naproti tomu léze typu VI., tj. nestabilní AS pláty, jsou příčinou akutních koronárních syndromů.

Obrázek 2. Fáze vývoje aterosklerózy (*upraveno podle: Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-74.*)



Z výše uvedeného vyplývá, že AS je ve svém důsledku především lumen-stenozující proces. Na druhé straně však AS již v počátečních stádiích rovněž vede i k tzv. pozitivní remodelaci stěny tepen, což se v pokročilém stadiu AS může makroskopicky projevit vznikem tepenných ektázií až aneurysmat. Tento jev je také někdy označován jako Glagovův fenomén a byl tímto autorem popsán v roce 1987 (12).

Rizikové faktory aterosklerózy

Z praktického hlediska rozlišujeme rizikové faktory AS **ovlivnitelné** a **neovlivnitelné** léčbou nebo změnou životního stylu. Již před 35 roky byla publikována obsáhlá práce Hopkinse a Williamse, ve které je uveden přehled 246 rizikových faktorů (RF), které se prokazatelně,

větší nebo menší mírou, uplatňují v procesu vzniku a vývoje aterosklerotických plátů (13). V dalších letech, s přibývajícimi vědeckými poznatky, se seznam RF ještě dále rozšiřoval o tzv. nové, nekonvenční RF. Sem řadíme například porodní hmotnost méně než 3,5 kg u donošených chlapců, některá infekční agens (cytomegalovirus, herpetické viry, chlamydia pneumoniae), Leidenskou mutaci faktoru V a další (14). Vesměs se ale jedná jen o mírné a prakticky neovlivnitelné RF.

Hlavní kardiovaskulární RF byly identifikovány na základě rozsáhlé Framinghamské studie, která byla zahájena v USA již v roce 1948 a stále pokračuje na již 3. generaci potomků původních probandů (15,16).

Nejvýznamnějšími neovlivnitelnými RF jsou:

- věk (nad 45 let u mužů, postmenopauza u žen)
- mužské pohlaví
- genetické faktory (rodinná anamnéza výskytu klinicky manifestní AS u příbuzného I. stupně: u mužů do 55 roků, u žen do 65 roků)

Nejvýznamnějšími ovlivnitelnými RF jsou:

- hyper/dyslipidémie (celkový, LDL a HDL cholesterol, triglyceridy, tzv. non-HDL cholesterol, aterogenní index, apolipoproteiny B,A..)
- kouření cigaret (aktivní i pasivní)
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus, inzulinová rezistence
- obezita a pohybová inaktivita
- psychosociální faktory: negativní emoce, deprese, dlouhodobý stres
- hyperhomocysteinémie, hyperfibrinogénémie

1.3 Klinická klasifikace ICHS

V interně-kardiologické praxi je nejčastěji používáno dělení ICHS na **akutní a chronické formy** (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Klinická klasifikace ICHS (*upraveno podle: Aschermann M, Widimský P, Veselka J, Linhart A, Krupička J, Petrášek J. Kardiologie. Praha: Galen 2004. ISBN 80-7262-290-0. Str. 607.*)

<i>Chronické formy ICHS</i>	<i>Akutní formy ICHS</i>
stabilní angina pectoris	nestabilní angina pectoris
němá ischémie	akutní infarkt myokardu (s nebo bez elevací ST úseků)
vazospastická angina pectoris	náhlá koronární smrt
koronární syndrom X (mikrovaskulární AP)	
stav po infarktu myokardu	
ICHS se systolickou dysfunkcí levé komory	
arytmická forma ICHS	

1.3.1 Chronické formy ICHS

A/ Stabilní angina pectoris (AP)

Stabilní AP se vyznačuje přítomností anginózních záchvatů neboli intermitentních krátkých atak ischemické bolesti, tzv. stenokardií. Typická stenokardie v rámci stabilní AP má tyto charakteristické rysy:

- je provokována fyzickou zátěží a/nebo stresem
- trvá maximálně jen několik minut
- bolest donutí pacienta přerušit/zmírnit vyvolávající fyzickou zátěž
- typicky bolest ustoupí krátce po přerušení/zmírnění zátěže a ještě rychleji po aplikaci sublingválního nitrátu
- lokalizace bolesti (retrosternálně, mezi lopatkami atd.) a propagace bolesti (do krku, levé horní končetiny atd.) se mezi různými jedinci s AP může výrazně lišit, ale u daného jedince s AP je lokalizace i propagace bolesti prakticky neměnná.

Někdy může být projevem anginózního záchvatu namísto typické bolesti jen dušnost a pak mluvíme o tzv. ekvivalentu AP. K hodnocení závažnosti AP je rutinně používána funkční klasifikace Kanadské kardiologické společnosti (**CCS klasifikace**), která je založena na subjektivním hodnocení pacientem:

CCS I. - běžná fyzická zátěž bez omezení, stenokardie jen při velké, nezvyklé zátěži

CCS II. - mírné omezení běžné zátěže, stenokardie emoční, chladová, startovací, 1 patro běžných schodů nebo chůze normálním tempem po rovině nevyvolá stenokardii

CCS III. - výraznější omezení běžné zátěže, stenokardie provokovaná při chůzi do 1 patra běžných schodů nebo při chůzi normálním tempem po rovině

CCS IV. - nemožnost běžných denních aktivit, stenokardie v klidu nebo při zcela minimálním pohybu (chůze několik metrů).

Je ovšem nutné zdůraznit, že **závažnost AP dle CCS klasifikace nekoreluje s prognózou pacienta**. Prognóza pacienta s AP je určena především těmito faktory:

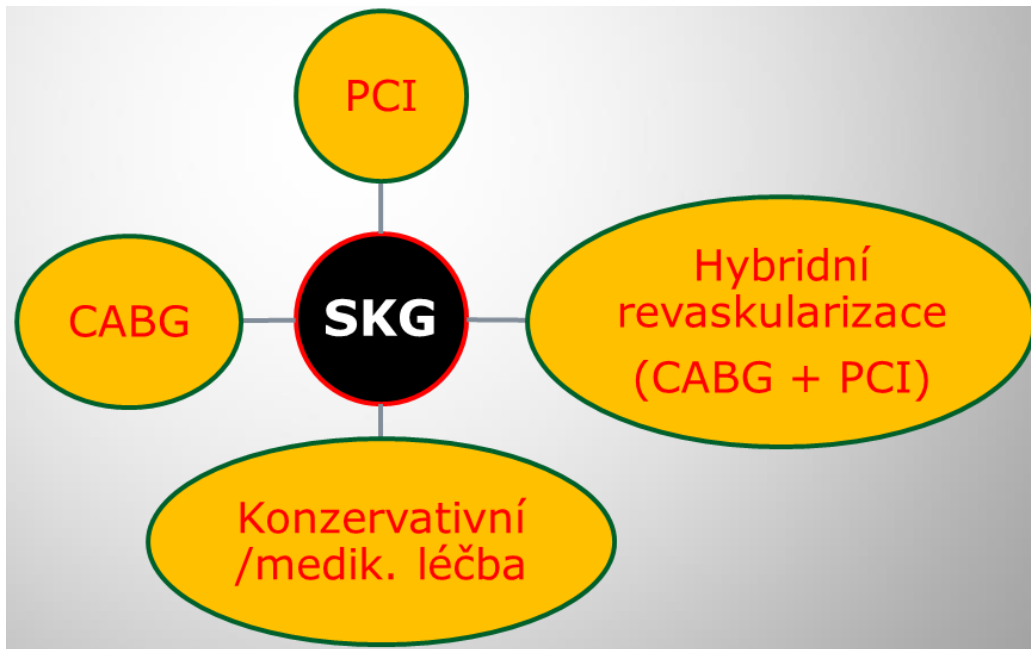
- systolickou funkcí levé komory srdeční (stanovenou např. echokardiograficky)
- morfologickou a hemodynamickou závažností postižení koronárních tepen (zjištěnou neinvazivními zátěžovými testy a selektivní koronarografií, event. dalšími pomocnými intrakoronárními diagnostickými metodami - např. frakční průtokovou rezervou...)
- farmakologickou léčbou a možnostmi revaskularizace myokardu.

V 70. letech 20. století dosahovala mortalita pacientů se stabilní AP 4 % ročně (16). V současnosti se ale tato roční mortalita pohybuje již jen kolem 1 %, což dokládají údaje z randomizovaných studií a velkých registrů (17-21). Snížené mortality u chronické AP bylo dosaženo především díky výrazně zlepšené farmakoterapii a možnostem revaskularizace myokardu. Samozřejmostí by mělo být zanechání kuřáckého návyku.

Farmakoterapii stabilní AP obecně dělíme na léčbu prognostickou, která příznivě ovlivňuje prognózu pacienta, a léčbu symptomatickou, která zmírňuje/potlačuje četnost a tíži AP. Do první skupiny patří 4 skupiny léků se synergickým efektem: betablokátory, statiny, antiagregans (ASA, klopido-rel), blokáto-ry osy renin-angiotenzin-aldosteron (ACEI, sartany). Do druhé skupiny patří opět betablokátory, blokáto-ry kalciových kanálů 3. generace, retardovaný mononitrát nebo molsidomin, trimetazidin. Preferována je kombinační léčba. Nicméně nejúčinnější symptomatickou a často zároveň i prognostickou léčbou stabilní AP je **revaskularizace myokardu** (viz graf 2): buď **intervenční**, tj. perkutánní koronární intervence (PCI) většinou s implantací stentu/ů do koronární tepny/en, nebo **chirurgická**, tj. aorto-koronární bypass/y (CABG). V některých případech je možné provedení **hybridní** revaskularizace myokardu, která je v posledních letech v našem kardiocentru velmi oblíbená (miniinvazivní monobypass na RIA + PCI ostatních koronárních tepen). Obecně lze říci, že o druhu revaskularizace rozhodují: klinická prezentace ICHS (akutní vs. chronické formy ICHS), rozsah ischémie (průkaz zátěžovými testy), event. viabilita myokardu, koronarografický nález, systolická funkce levé komory, věk, komorbidity, technická proveditelnost CABG nebo PCI, preference komplexně informovaného pacienta. Pomocnou

roli zde mají rizikové stratifikační skórovací systémy (STS skóre, EuroSCORE II, Syntax skóre), ale zcela stěžejní úlohu v rozhodovacím procesu u komplexnějších nálezů má tzv. „heart team“, složený ze zkušeného intervenčního kardiologa, kardiochirurga a dalšího kardiologa (7,14,22).

Graf 2. Typy revaskularizace myokardu schématicky (zdroj: archiv autora, bližší popis v textu)

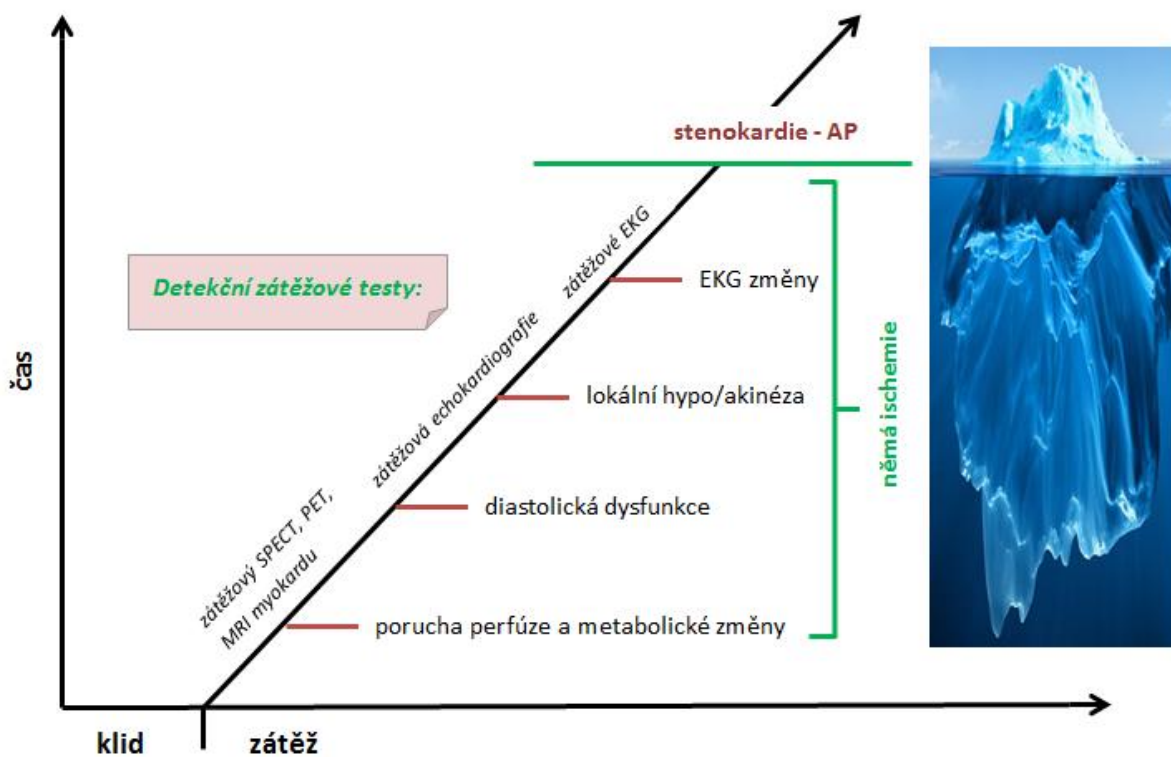


B/ Němá ischemie myokardu

Termín němá ischemie znamená průkaz klinicky asymptomatické (tj. bez stenokardie nebo jejího ekvivalentu) reverzibilní ischemie myokardu zátěžovým testem spolu s významným koronarografickým nálezem. Němá ICHS může být buď samostatnou diagnózou anebo součástí ostatních forem ICHS (např. stabilní AP, stp. IM, ICHS s dysfunkcí LK...). Na základě patofyziologie tzv. **ischemické kaskády** je velmi dobře známo, že stenokardie je až „vrcholovým“ a časově opožděným (desítky sekund až několik málo minut) subjektivním vnímáním již probíhající a detekovatelné ischemie myokardu. Navíc dlouhodobě se opakující četné a krátké epizody ischemie myokardu postupně vedou ke vzniku metabolických a hemodynamicko-morfologických adaptačních mechanismů v myokardu (např. hyperplázie kolaterál apod.), které mají za následek oddálení nástupu ischemie při zátěži a zvýšení prahu pro vnímání bolesti - mluvíme o tzv. preconditioningu (předtrénovanosti) myokardu. Například dle EKG Holterovských studií na souborech pacientů s letitou stabilní AP bylo

prokázáno, že až 80 % ze všech ischemických atak je němou ischemií a jen cca 20 % tvoří vlastní anginózních záchvaty. Důvodů pro němou ischemii je více: spontánní přerušení fyzické zátěže při již probíhající ischemii, ale ještě před dosažením času pro vznik stenokardie, preconditioning myokardu, značně variabilní práh pro vnímání bolesti i u zdravé populace (genetické faktory, obecně se zvyšuje s věkem, fyzickou trénovaností), získané poruchy vedení a vnímání bolesti (diabetická polyneuropatie, onemocnění CNS). Prognóza i léčba němé ischemie je podobná jako u stabilní AP (7,14,23-25).

Obrázek 3. Ischemická kaskáda a tzv. fenomén ledovce, detekční zátěžové testy (zdroj: archiv autora)



C/ Vazospastická angina pectoris

Je způsobena tranzitorními koronárními spazmy. Jako příčina spastické koronární hyperreakivity je většinou obviňována endoteliální dysfunkce, ale vlastní spouštěcí faktor vzniku spazmu většinou nelze přesně určit. Dle literárních zdrojů se může jednat například o: sníženou (i dočasně) produkci endoteliálního relaxačního faktoru (EDRF), nepoměr prostacyklin/tromboxan A2, autonomní vlivy (vagotonie nebo naopak vyplavení

katecholaminů - stresové vlivy), iontové dysbalance (i přechodné, relativní deplece Mg.), genetické faktory a další (26).

Spazmus může vést:

a/ buď k úplné okluzi magistralní koronární tepny s EKG obrazem signifikantních elevací ST úseků nad postiženou oblastí myokardu - typická Prinzmetalova variantní AP (klinicky popsána autorem již v r. 1959, ale spastická etiologie objasněna později)

b/ nebo k těsné - ale ne zcela okluzivní - stenóze koronární tepny s EKG obrazem signifikantních depresí ST úseků.

Koronární spazmus trvá typicky do několika minut, někdy se však může jednat i o protražovaný spazmus vedoucí k infarktu myokardu. Horší prognóza neléčených pacientů s vazospastickou AP je také dána zvýšenou pohotovostí ke vzniku maligních arytmií a tím i náhlé smrti v průběhu spazmu. Spazmy se vyskytují typicky klidově, mnohdy potíže budí pacienta v noci, častěji jsou postiženy ženy středního věku. Potíže bývají frekventnější v chladném a sychravém počasí (podzim, zima), ve stresu a při negativních emocích.

Diagnóza spastické AP je založena na EKG detekci výše uvedených změn během stenokardie, promptním klinickým a „EKG efektu“ sublingválního nitrátu a bez nálezu koronarograficky významné stenózy. Je nutno ale zmínit, že spazmus může také „nasedat“ na chronickou významnou aterosklerotickou koronární stenózu, a v tomto případě je vedle farmakologické léčby (viz níže) indikována i revaskularizace myokardu. Obtížná je někdy EKG verifikace klinických potíží pacienta, proto je v závislosti na četnosti klinických potíží pacienta využíváno s větším či menším úspěchem dlouhodobé EKG Holterovské monitorování. Z neinvazivních provokačních testů je nejčastěji prováděn hyperventilační EKG (event. i echokardiografický) test, který má udávanou vysokou specifitu (85-100 %) při vcelku dostatečné senzitivitě (60-80 % v závislosti na předtestové preselekcii pacientů) (27,28). Za zlatý a vcelku bezpečný diagnostický standard je považována provokace spazmů intrakoronární aplikací ergonovinu nebo acetylcholinu v průběhu koronarografie (29), což se ovšem v běžné intervenčně- kardiologické praxi rutinně neprovádí.

V terapii spastické AP má, mimo ovlivnění rizikových faktorů (HLP, hypertenze, zanechání kouření!), stěžejní význam vazodilatační léčba dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů 3. generace, při nedostatečném klinickém efektu v kombinaci s retardovanými nitráty nebo molsidominem. V některých případech je navíc účinné i podávání magnesia a psychofarmakoterapie (anxiolytika, antidepressiva). Kazuisticky, event. na malých souborech pacientů, je popsána i úspěšná intervenční léčba refrakterní spastické AP implantací stentu do konkrétní „spastické“ lokalizace koronární tepny (30,31). Před zavedením účinné

farmakoterapie měla v minulosti spastická AP vysokou roční mortalitu 5-10 %, dnes je však prognóza těchto pacientů excelentní (roční mortalita pod 0,1 %) (7,14,32-34).

D/ Koronární syndrom X, mikrovaskulární AP

V současné klinické praxi se oba pojmy používají víceméně promiscue. Jedná se o syndrom charakterizovaný typickou námahovou AP s objektivním průkazem ischemie myokardu, ale s normálním koronarogramem. U diagnózy mikrovaskulární AP by navíc měla být i katetrizačně prokázána snížená koronární průtoková rezerva, což se však rutinně neprovádí. Postiženy jsou častěji ženy středního až vyššího věku, většinou s kumulací typických rizikových faktorů AS a tím vznikajícími změnami v koronární mikrocirkulaci, především na úrovni arteriol. Jedná se o změny organické a/nebo funkční ve smyslu AS postižení, hypertrofie medie, vazokonstrikce a poruchy relaxace arteriol s neschopností adekvátně zvýšit koronární perfúzi při zátěži. Prognóza je výborná, ale ani kombinovaná klasická farmakoterapie, jejímž základem je betablokátor, není většinou tak efektivní jako u stabilní AP. Je také doporučována vysokodávková statinová léčba a maximalizace medikace ACEI nebo sartanů s cílem příznivého ovlivnění endoteliální funkce v koronární periférii, i dle vlastních zkušeností s dobrým klinickým efektem (35-37).

1.3.2 Akutní formy ICHS - akutní koronární syndromy (AKS)

A/ Nestabilní angina pectoris (NAP)

Pro praktické účely je velmi dobře použitelná a přehledná zjednodušená původní **Braunwaldova klasifikace** NAP z roku 1989, kterou běžně užíváme rovněž v našem kardiocentru (38). Klasifikace je dvouznaková (např. IIB), přičemž první znak určuje třídu a druhý znak podskupinu každého nemocného s NAP:

- třídy

I. námahová AP čerstvá nebo výrazně akcelerovaná v posledních 2 měsících (subjektivní tíže alespoň ekvivalentní CCS III.), bez klidových obtíží

II. klidová AP, ale ne v posledních 48 hod.

III. klidová AP i v posledních 48 hod.

- podskupiny

A - sekundární NAP s dominantním podílem mimokoronární příčiny (tachyarytmie, těžší anémie..)

B - primární NAP z koronární příčiny

C - poinfarktová NAP - do 2 týdnů po IM

NAP je dle EKG klasifikace typickým zástupcem akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseků (non-STE AKS). To znamená, že na klidovém EKG i event. EKG záznamu při ischemii (stenokardii), můžeme nalézt různé změny v repolarizaci (od signifikantních až hlubokých depresí ST úseků přes inverze T vln až do koronárního T po zcela nesignifikantní repolarizační změny), ale i zcela normální EKG. Jen vzácně nacházíme na EKG v průběhu krátké stenokardie i tranzitorní elevace ST úseků, které zcela regredují s ústupem stenokardie. Neléčená primární NAP, jejíž příčinou je většinou nestabilní komplikovaný AS plát (typ VI. dle AHA klasifikace - viz výše kapitola 1.2.) se může spontánně zase stabilizovat do některé chronické formy ICHS (stabilní AP, nemá ischemie), ale ve většině případů nestabilita AS plátu progreduje a v relativně krátké době vyústí v akutní IM. V tomto ohledu bylo poměrně výstižné historické označení NAP termínem „intermediární koronární syndrom“. Podmínkou správné diagnózy NAP je, že žádná jednotlivá epizoda ischemie myokardu nevede ke vzniku nekrózy myokardu a proto je typická laboratorní negativita troponinu (T nebo I), který je velmi citlivým markerem myokardiální nekrózy. To znamená, že doba trvání žádné jednotlivé ischemické ataky by neměla přesáhnout přibližně 20 minut, což rovněž hraje důležitou anamnestickou roli v diferenciaci diagnostice bolestí na hrudi. Proto každou „zřetelně ischemickou“ pozitivitu troponinu (pozitivní již při „mikroskopické“ nekróze jen asi 1g myokardu !) je dle současných kritérií nutno již klasifikovat a také léčit jako infarkt myokardu, byť třeba velmi malého rozsahu. V četných studiích bylo totiž jasně prokázáno, že pozitivita troponinu u pacientů s „klinickou diagnózou NAP“ je spojena s nepříznivou prognózou (39-41).

B/ Infarkt myokardu (IM)

Protrahovaná ischemie myokardu, tj. trvající déle než přibližně 20 minut, má již za následek vznik myokardiální nekrózy neboli infarktu myokardu. Výsledný rozsah nekrózy a následné jizvy v myokardu je při přirozeném průběhu IM přímo úměrný především celkové délce trvání ischemie, může být částečně příznivě modifikován preexistujícím vyvinutým kolaterálním

zásobením ischemického ložiska a preconditioningem myokardu. Aktuálně je platná tzv. **třetí univerzální definice infarktu myokardu** (42), kdy správná diagnóza **akutního IM** vyžaduje splnění těchto kritérií:

- Pozitivita + dynamika troponinu (T nebo I) + některé z dalších kritérií:** typické symptomy, typické EKG změny (ST-T, nový LBBB, nové Q kmity), detekce nové ztráty viabilního myokardu nebo nové regionální poruchy kinetiky LK (echokardiografie, SPECT myokardu, MRI), nález koronárního trombu při SKG nebo pitvě
 - IM typu 1-** primární IM: koronární etiologie
 - IM typu 2-** sekundární IM: velký podíl mimokoronární příčiny
- Náhlá smrt** s předchozími typickými symptomy, event. EKG změnami (**IM typu 3**)
- IM při trombóze stentu**
- IM jako komplikace PCI (IM typu 4):** troponin > 5x norma v případě s normální výchozí hodnotou troponinu nebo nárůst troponinu o více než 20 % výchozí elevované (stabilní nebo již klesající) hodnoty troponinu + některé další kritérium: symptomy, nové EKG změny, odpovídající reSKG nález, detekce nové ztráty viabilního myokardu nebo nové poruchy kinetiky LK
- IM jako komplikace CABG (IM typu 5):** troponin > 10x norma v případě normální výchozí hodnoty troponinu + některé další kritérium: nové EKG změny, odpovídající reSKG nález, detekce nové ztráty viabilního myokardu nebo nové poruchy kinetiky LK

Pro diagnózu **překonaného infarktu myokardu** je nutno splnit alespoň jedno z kritérií:

- * patologické kmity Q i bez předchozích anamnestických symptomů IM, a to při vyloučení neischemických změn
- * zobrazení neviabilního myokardu (echokardiografie, SPECT myokardu, kontrastní MRI s late enhancement), a to při vyloučení neischemických změn
- * průkaz překonaného IM při pitvě.

Troponiny (T nebo I) jsou v současnosti nejspecifičtějším a nejcitlivějším markerem lýzy kardiomyocytů neboli nekrózy myokardu. Navíc se jedná o již běžně dostupnou a standardně používanou biochemickou laboratorní metodu. I z výše uvedené definice IM vyplývá, že samotná laboratorní pozitivita troponinu není synonymem diagnózy IM. Je sice pravdou, že každá laboratorní pozitivita troponinu znamená vždy poškození kardiomyocytů, ale v klinické

situaci nesvědčící pro probíhající ischemii myokardu nemluvíme o IM. Jiných příčin tzv. neischemického poškození myokardu je celá řada a někdy se i vzájemně kombinují: např. mechanické poškození myokardu, zánět, hypoxie (nikoliv ischemie!), kardiotoxicita léků nebo enormně zvýšených hladin endogenních katecholaminů apod. (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Neischemické příčiny positivity troponinu (*upraveno podle: Vojáček J, Kettner J. Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus 2009. ISBN 978-80-87009-58-1. Str. 121.*)

Mechanické příčiny: kardiochirurgická operace, kardiostimulace, elektrická kardioverze a defibrilace, kontuze a jiná srdeční traumata
Kardiopulmonální resuscitace
Svalová poškození (včetně myokardu): peri-myokarditida, rhabdomyolýza, svalové dystrofie (m. Duchenne, Becker...), myozitida
Infiltrativní a střídavé choroby: amyloidóza, sarkoidóza, sklerodermie, m. Fabry, Pompe, mukopolysacharidózy
Výraznější hypertrofie levé komory (hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, idiopatická restriktivní kardiomyopatie)
Dilatační kardiomyopatie
Stresová (Tako-tsubo) kardiomyopatie
Srdeční selhání (akutní i chronické)
Disekce aorty
Tachy- i bradyarytmie
Plicní embolie, těžká plicní hypertenze
Respirační insuficience (parciální i globální)
Renální insuficience a selhání
Ischemická cévní mozková příhoda, intrakraniální hemoragie
Kardiotoxická onkologická medikace: chemoterapeutika a monoklonální protilátky (antracykliny, trastuzumab, cyklofosamid)
Akutní pankreatitida
Těžké celkové stavy: polytraumata, těžší popáleniny, sepse a šokové stavy jakékoliv etiologie
Těžká anémie
Extrémní fyzická zátěž (maraton apod.)

Z klinického hlediska je akutní infarkt myokardu rozdělován podle nálezu na „vstupním“ diagnostickém EKG na 2 kategorie:

1. **STEMI** - tj. IM se signifikantními recentními elevacemi ST úseků nebo nově vzniklou blokádou levého raménka Tawarova (LBBB)

2. **NSTEMI** - tj. nonSTEMI - IM s jiným EKG nálezem než u STEMI.

Hlavní praktická přednost této klasifikace spočívá především v rozdílném terapeutickém managementu pacientů se STEMI a NSTEMI. Historicky starší pojmy tzv. Q nebo non-Q infarktu myokardu se dnes používají spíše jako označení „výsledného“ EKG po léčbě IM.

Zcela recentní epidemiologická data týkající se akutních koronárních syndromů v ČR přinesl **registr CZECH-3**, jehož data byla shromážděována v posledním čtvrtletí r. 2015 a výsledky byly prezentovány na jaře roku 2016. Tohoto projektu se zúčastnilo i naše pracoviště. Roční incidence všech akutních koronárních syndromů v ČR je aktuálně 2250 pacientů s AKS na 1 milion obyvatel. Hospitalizační mortalita pacientů s AKS v ČR je 4,7 % a 30-denní mortalita pak dosahuje 6,3 %. Při statistickém rozdělení pacientů s AKS podle klasické klasifikace na STE-AKS a NSTE-AKS je pak současná hospitalizační mortalita 7,5 %, resp. 4,1 %, přičemž během hospitalizace nezemřel žádný pacient s diagnózou NAP. Tento registr ovšem původně nepoužíval striktní klasické dělení STE- a NSTE-AKS, ale rozdělil pacienty s AKS na 2 „vstupní“ skupiny označené:

1. AKS s pokračující myokardiální ischemií („ongoing myocardial ischaemia“, OMI-AKS, kam patří všichni pacienti s STE-AKS + pacienti s NSTE-AKS s přetrvávajícími signifikantními ST depresemi a/nebo akutním srdečním selháním až šokovým stavem a/nebo maligními arytmiemi včetně úspěšné resuscitace)

2. AKS bez známek pokračující myokardiální ischemie (non-OMI-AKS).

Hospitalizační a 30- denní mortalita pacientů ve skupině OMI-AKS dosáhla 7,0 %, resp. 8,5 %, což kontrastuje s non-OMI-AKS skupinou, kde byla mortalita jen 1,6 %, resp. 3,2 %. Tudíž lze konstatovat, že klasifikace AKS na podkladě (ne-)pokračující ischemie myokardu v době přijetí (non-OMI/OMI) mnohem lépe odliší nemocné s výrazně lepší vs. horší prognózou než tradiční klasifikace AKS (43).

C/ Náhlá koronární smrt

Je většinou definována jako neočekávaná přirozená smrt do jedné hodiny od vzniku symptomů akutního IM anebo pokud je nalezen mrtev jedinec, který byl prokazatelně v posledních 24 hodinách ještě bez potíží, se sekčním nálezem akutní koronární okluze. Náhlá

smrt jako první a jediný projev ICHS dle literárních zdrojů představuje 25-50 % všech pacientů s ICHS (14). Akutní aterotrombotická koronární léze (tj. léze indikující přítomnost akutní ischémie v době smrti) je vůbec nejčastější příčinou náhlé smrti a je sekčně prokazována až u 73,3 % akutně zemřelých (44,45). Za vlastní bezprostřední příčinu smrti u těchto pacientů jsou pak považovány maligní tachyarytmie (fibrilace komor, komorové tachykardie), vzácněji maligní bradyarytmie (bezpulzová elektrická aktivita, asystolie).

Léčba akutních koronárních syndromů

má společné rysy pro všechny typy AKS. Obecně řečeno, nedílnými a standardními součástmi terapie AKS jsou jak farmakoterapie, tak i invazivní diagnostika ICHS, následovaná buď intervenční nebo kardiochirurgickou revaskularizační/reperfuční léčbou (viz dále).

Farmakoterapie AKS zahrnuje jednak léčbu symptomatickou a podpůrnou (opiáty, nitráty apod.) a jednak prognosticky významnou farmakoterapii, kam řadíme především:

- betablokátory
- blokátory osy renin-angiotenzin-aldosteron (ACEI, sartany)
- tzv. vysokodávkovou statinovou léčbu - je indikována bez ohledu na lipidogram, preference pleiotropních účinků statinů (existuje evidence pro 2 statiny: atorvastatin alespoň 40mg/optimálně 80mg denně a rosuvastatin 20/40mg denně)
- **antitrombotickou léčbu** - má v terapii všech typů AKS stěžejní význam a je indikována bez ohledu na to, zda je AKS léčen konzervativně, koronárním stentingem (PCI) nebo kardiochirurgickou revaskularizací (CABG); zahrnuje vždy kombinaci:

* ***parenterální antikoagulační terapie*** (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, fondaparinux; event. použití bivalirudinu je finančně nákladné při klinické účinnosti srovnatelné s ostatními preparáty a proto se tento lék v podmínkách celoplošně rychle dostupné invazivní léčby v ČR nepoužívá) - volba antikoagulancia, dávkování a délka podávání se poněkud liší podle typu AKS, event. timingu a způsobu revaskularizace.

* + ***duální antiagregační terapie*** (standardně ASA jako blokátor aktivace tromboxanu A2 + některé další antiagregans ze skupiny tzv. inhibitorů P2Y12: klopidogrel, prasugrel nebo ticagrelor) trvající standardně 1 rok po AKS (nutno modifikovat především podle rizika krvácení a event. typu stentu u konkrétního pacienta), následně se přechází na trvalou sekundárně preventivní antiagregační monoterapii (standardně ASA 1x100mg denně).

Mezi antiagregační léky používané v terapii AKS řadíme také ***inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa*** (abciximab, eptifibatid, tirofiban), což jsou velmi účinné a rychle působící

protidestičkové léky, ovšem na druhé straně s relativně vysokým rizikem závažných krvácení. Proto o jejich intrakoronární a/nebo intravenózní aplikaci rozhoduje až intervenční kardiolog na základě koronarografického nálezu a v průběhu PCI v některých specifických situacích (např. velká masa intrakoronárních trombů bez možnosti provedení anebo již neúspěšnou tromboaspirací apod.).

V rámci farmakoterapie AKS je nutno také zmínit, že intravenózní *trombolytická léčba*, která je stále celosvětově nejrozšířenější reperfuční léčbou STEMI, se v ČR u pacientů se STEMI neprovádí již od roku 2002 a byla kompletně nahrazena intervenční léčbou, tzv. *direktní PCI*. Provedení direktní PCI v časovém intervalu do 2 hodin od „vstupní“ EKG diagnostiky STEMI je oproti trombolýze mnohem účinnějším a bezpečnějším terapeutickým postupem s přibližně 2,5x nižší 30-denní mortalitou (46-49). Především díky příznivým geografickým vlastnostem, organizaci zdravotnické záchranné služby a vybudované husté síti koronárních katetizačních center s non-stop provozem se stala Česká republika společně s Dánskem již před několika roky prvními zeměmi světa, které léčí pacienty se STEMI pouze direktní PCI a nikoli již trombolýzou.

Podrobnější informace týkající se farmakoterapie AKS, jako jsou indikace, dávkování, způsob aplikace a délka medikace jednotlivých preparátů u různých typů AKS, již vybočují z rámce této publikace a proto odkazují na příslušnou odbornou literaturu.

1.4 Selektivní koronarografie (SKG), intrakoronární diagnostické metody a perkutánní koronární intervence (PCI)

1.4.1 Historie SKG a PCI

První SKG u člověka provedl v podstatě zcela náhodně v roce 1958 *F.M. Sones (1918-85)*, jednalo se o „nechtěný“ selektivní angiogram pravé koronární tepny při ascendentní aortografii a výkon byl komplikován reverzibilní srdeční zástavou v důsledku přeplnění koronární tepny kontrastem. Tímto se nenechal odradit a naopak dále plně rozvinul metodu SKG. Výkon pak prováděl běžnými angiografickými katetry z brachiální arteriotomie s finální chirurgickou suturou tepny, od roku 1959 již používal i vlastní preformované katetry pro SKG. Sones se zabýval především koronárními kolaterálami a jako první použil nitroglycerin k odlišení spazmu a organické koronární stenózy. CABG jako metoda léčby ICHS ještě v této

době nebyla známa. Později SKG zdokonalil především *M.P. Judkins (1922-85)* vytvořením preformovaných a dodnes používaných standardních katetrů a také transfemorálním punkčním přístupem Seldingerovou technikou již bez nutnosti chirurgické sutury tepny. Dalším historickým milníkem intervenční kardiologie bylo provedení první PCI: balonkovou angioplastikou (POBA - plain old balloon angioplasty) na proximální RIA provedl v roce 1977 *Andreas Grüntzig (1939-85)* ve švýcarském Curychu. První POBA v Československu pak byla provedena jen o 4 roky později v pražském Institutu klinické a experimentální medicíny pod vedením profesora *A. Belána (1925-2011)*, jenž se může navíc pochlubit i světovým prvenstvím v angioplastice karotidy.

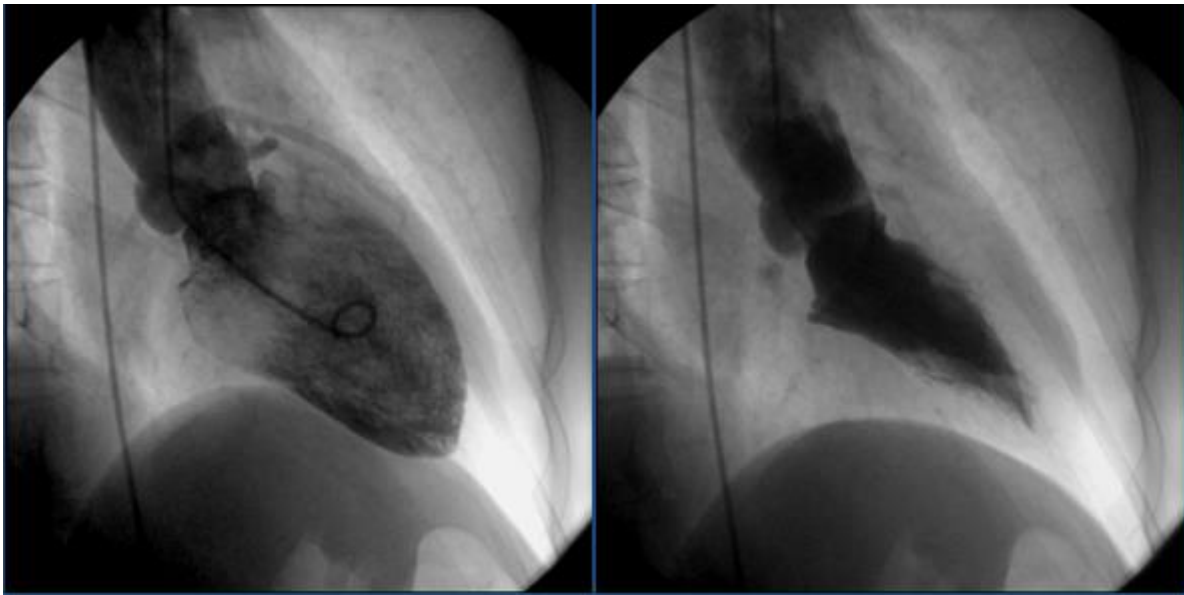
V roce 1986 provedli *J. Puel (1949-2008)* a *U. Sigwart (1941)* ve francouzském Toulouse první humánní implantaci koronárního stentu, jednalo se o ocelový a tzv. samoexpandibilní stent (Wallstent[®], Schneider AG). Prakticky současně s tím byla nastartována i éra dnes zcela dominantně používaných tzv. balon-expandibilních koronárních stentů: v roce 1985 se stal *J. Palmaz (1945)* držitelem patentu této technologie koronárního stentu a záhy v roce 1987 úspěšně pacientovi v brazilském Sao Paulu implantoval Palmaz-Schatz[®] stent (Johnson & Johnson). Následující pokroky na poli koronárních intervencí až do současnosti se týkají zdokonalování stentů a katetrizačního instrumentaria, zavedení direktní PCI do rutinní praxe léčby pacientů se STEMI, rozvoje transradiální SKG/PCI a dalšího vývoje intrakoronárních diagnostických a terapeutických metod (rotablance, laserová aterektomie, později pak IVUS, OCT, FFR, IFR a NIRS - viz dále) (50-52).

1.4.2 Selektivní koronarografie

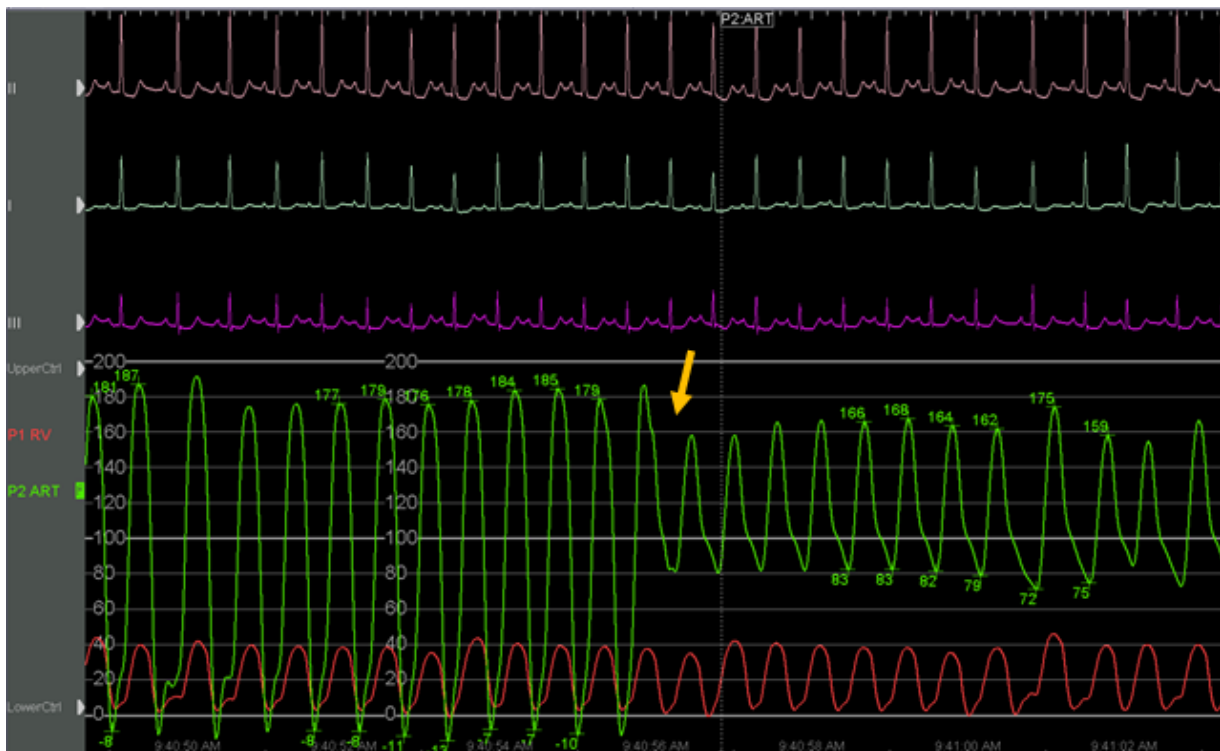
je invazivní rentgenová diagnostická metoda, která je stěžejní součástí levostranné srdeční katetrizace. Jedná se o přímou angiografii, tj. zobrazení lumen („luminogram“) koronárních tepen aplikací rtg-kontrastní látky katetry, které jsou selektivně zaváděny přímo do ústí koronárních tepen retrográdní katetrizační technikou z tepenného přístupu (viz obrázek 1).

V rámci levostranné katetrizace může být SKG doplněna i o další rtg-kontrastní vyšetření (ascendentní aortografii, levostrannou ventrikulografii) nebo o hemodynamické měření, tj. záznam tlakových křivek z hrotu katetru v různých lokalizacích (levá komora, ascendentní aorta apod. - viz obrázky 4,5).

Obrázek 4. Levostranná ventrikulografie - normální nález celkové systolické funkce i regionální kinetiky levé komory (vlevo diastola, vpravo systola) (zdroj: archiv autora)



Obrázek 5. Oboustranná srdeční katetrizace: simultánní hemodynamické měření se záznamem tlakových křivek z pravé (červená křivka) a levé komory (zelená křivka) a v druhé polovině záznamu patrné vytažení katetru z levé komory do ascendentní aorty (pullback) s měřeným peak to peak gradientem (šipka) na aortální chlopni 25 mmHg odpovídající středně významné aortální stenóze (zdroj: archiv autora)



S rozvojem jiných přesných a neinvazivních diagnostických metod (transtorakální a jícnová echokardiografie, CT a MRI srdce) ztratily tyto pomocné katetrizační metody v dnešní době svůj původní význam a nejsou již prováděny spolu se SKG zcela rutinně, ale pouze v některých specifických situacích, např. k upřesnění nejasných/nejednoznačných nálezů neinvazivních metod (aortální vady, mitrální regurgitace...).

SKG je i přes své limitace stále považována za **zlatý standard v hodnocení morfologie koronárních tepen** a dosud nebyla plnohodnotně nahrazena žádnou neinvazivní metodou včetně zdokonalující se CT koronarografie. Při SKG je v různých projekcích hodnocena procentuální ztráta průměru lumen tepny v postiženém úseku oproti „referenčnímu“ úseku tepny. Standardně je prováděno 4-5 projekcí na levou koronární tepnu a 2-3 projekce na pravou koronární tepnu, event. dle potřeby ještě doplňující projekce. Hodnocení SKG je pak vizuálním odhadem procentuální významnosti stenózy zkušeným intervenčním kardiologem. Bylo opakovaně prokázáno, že tento jednoduchý způsob hodnocení vcelku dobře koreluje s časově mnohem náročnějším určením významnosti stenózy pomocí softwarového vybavení angiolinky - tzv. kvantitativní koronarografií (QCA). U vizuálního hodnocení je oproti QCA nutno počítat s mírným nadhodnocením procentuální diametr-stenózy průměrně cca o 8-9 %. Naproti tomu je QCA zatížena množstvím technických limitací a stěžejním faktorem pro získání validního výsledku QCA je velmi ostré kontrastní zobrazení nejen lumen koronární léze, ale i relativně dlouhého úseku celé koronární tepny v několika projekcích a ve velmi krátkých časových intervalech, což vyžadovalo standardní použití vysokorychlostního angiografického záznamu (60 snímků za sekundu!) s vysokou radiační zátěží. V současnosti je ale QCA zatížena větší chybovostí, protože v souladu s požadavky na minimalizaci radiační zátěže je aktuálním standardem digitální záznam SKG rychlostí jen 15 snímků za sekundu. Proto je QCA někdy používána pro hodnocení koronárních stenóz v rámci klinických studií, ale v rutinní intervenčně kardiologické praxi se QCA používá jen výjimečně (53-55). V tomto ohledu je velmi zajímavá relativně nedávno publikovaná práce čínských autorů (Jiangping a kol.,2013), která potvrdila velmi vysokou míru shody v určení významnosti koronárních stenóz mezi vizuálním hodnocením koronarografie provedené 15 dnů před plánovanou transplantací srdce a následným patologicko-anatomickým vyšetřením příjemcova srdce po transplantaci (56).

Při **vizuálním hodnocení SKG** je obecně za:

* významnou považována stenóza koronární tepny nad 70 % a v případě kmene levé koronární tepny stenóza nad 50 %, stenóza nad 90 % je pak označována jako kritická,

* nevýznamnou považována stenóza pod 50 %,

* hraniční považována stenóza v rozmezí 50-70 %.

Vlastní přesné vizuální hodnocení SKG ale může být velmi ztíženo v případech zcela difuzního postižení tepny (chybí referenční úsek), neostře ohraničených lézí s projasněními („hazy“ lesions), těžších kalcifikací, tzv. fenoménu křížení u bifurkačních lézí (angiografický artefakt) apod. O faktické, tj. hemodynamické, významosti samozřejmě rozhoduje nejen procentuální významnost stenózy, ale také délka a lokalizace stenózy a množství viabilního myokardu distálně za stenózou (přítomnost jizvy nebo naopak kolaterální plnění ještě jiného koronárního povodí stenotickou tepnou).

Obecně řečeno, SKG je **indikována** vždy, když ke zlepšení pacientovy prognózy a/nebo ovlivnění jeho symptomů potřebujeme informaci o přítomnosti a závažnosti ICHS.

Souhrnný přehled indikací a načasování provedení SKG s eventuální PCI uvádí tabulka 4.

Tabulka 4. Indikace a načasování SKG/PCI (*upraveno podle: Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS/EAPCI Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014;35:2541-2619.*)

Indikace SKG/PCI	Načasování SKG/PCI
STEMI do 12 hod. od jeho vzniku nebo i později při: známkách pokračující ischemie a/nebo provázený maligními arytmiemi a/nebo těžkým srdečním selháním včetně kardiogenního šoku	<i>Direktní SKG/PCI</i> (transportní čas „EKG-angiolinka“ optimálně do 90 min., maximálně 2 hod.)
NSTEMI s ischemií refrakterní na úvodní maximální možnou medikamentózní léčbu a/nebo s maligními arytmiemi a/nebo srdečním selháním včetně kardiogenního šoku	<i>Urgentní SKG/PCI do 2 hod.</i> (od splnění indikace)
NSTEMI stabilizovaný úvodní léčbou (tj. bez pokračující ischemie a hemodynamicky stabilní) + NAP s dynamickými ST-T změnami na EKG	<i>Akutní SKG/PCI do 24hod.</i> (od splnění indikace)
NAP bez ST-T změn na EKG	<i>Semiakutní SKG/PCI do 72 hod.</i> (od splnění indikace)
Chronické formy ICHS, dif. dg. systolické dysfunkce LK nebo komorových arytmií, pacienti se známou ICHS nebo starší 40 roků před plánovanou kardiochirurgickou operací (chlopenní vady apod.) nebo nekoronární intervencí, protokolární SKG po transplantaci srdce (koronární nemoc štěpu)	<i>Elektivní SKG/PCI</i> (běžný „plánovaný“ termín)
Pacienti s atypickými potížemi s nízkou klinickou pravděpodobností ICHS a negativními výsledky zátěž. testu/ů	<i>SKG neindikována</i> (zvážit provedení CT koronarografie)

Neexistují absolutní **kontraindikace** provedení SKG. Mezi relativní kontraindikace patří: akutní infekce, aktivní krvácení, akutní cévní mozková příhoda (ischemická i hemoragická), těžká anémie, pokročilá renální insuficience, těžké poruchy vnitřního prostředí a/nebo minerálové dysbalance, alergie na jód (pro SKG neexistuje nejodová kontrastní látka!), závažné nekoronární onemocnění s předpokládaným přežitím pacienta méně než 1 rok (např. pokročilá malignita pouze na paliativní onkologické léčbě nebo v terminální fázi apod.).

Vždy je tedy nutné brát v úvahu poměr rizika a benefitu z (ne-)provedení SKG u konkrétního pacienta, kdy na jedné straně se nachází míra klinické urgencye k provedení SKG a na druhé straně event. přítomnost relativní/ch kontraindikace/í.

Stejně jako jiné invazivní výkony, i SKG je spojena s určitým rizikem vzniku periprocedurálních **komplikací**. Po SKG je zcela běžný malý podkožní hematoma v místě kanylace přístupové tepny, což nepovažujeme za komplikaci výkonu. Rovněž nezávažnou a relativně častou je reflexní vazovagální reakce během SKG. Riziko výskytu zdaleka nejčastějších komplikací SKG, tj. závažného lokálního krvácení nebo vzniku tepenného pseudoaneurysmatu, je výrazně závislé na použitém cévním přístupu (viz. dále). Závažné celkové iatrogenní komplikace SKG (úmrť, cévní mozková příhoda, závažná disekce nebo perforace velkých tepen, infarkt myokardu, tamponáda, komorové arytmie, anafylaktický šok) jsou však naštěstí vzácné a vyskytují se u 0,1-0,2 % elektivních výkonů a u cca 1 % procedur prováděných u pacientů s akutními koronárními syndromy (57,58). Samostatnou kapitolou je pak riziko vzniku tzv. kontrastové nefropatie (CIN - contrast-induced nephropathy), která je většinou prokazatelná za 48-72 hodin po SKG zhoršením renálních funkcí, tj. vzestupem kreatininémie o více než 44 $\mu\text{mol/l}$ a nebo o více než 25 % výchozích hodnot před SKG. Riziko vzniku CIN závisí především na preexistující renální insuficienci, aktuální hydrataci pacienta (srdeční selhání a léčba diuretiky!) a použitém množství kontrastní látky.

Stále široce diskutovaným tématem je **volba tepenného přístupu** k provedení SKG. Zlatým standardem a celosvětově stále nejvíce používaný je femorální přístup s následnou manuální nebo mechanickou kompresí tepny po výkonu. Novější je radiální přístup, jehož prakticky jedinou nevýhodou oproti femorálnímu přístupu je větší náročnost pro katetризujícího intervenčního kardiologa (zásadní rozdíly diametrů kanylovaných tepen, větší četnost významných tortuozit a anomálií tepen HKK, pohotovost ke spazmům tepen HKK). Rutinní provádění SKG/PCI radiálním přístupem včetně pacientů s akutními koronárními syndromy vyžaduje ze strany katetризujícího dostatečný trénink neboli absolvovanou „výukovou křivku“ k minimalizaci rizika komplikací a/nebo selhání radiální SKG/PCI. Jako malou nevýhodu a komplikaci radiálního přístupu nutno uvést i stenoobliteraci radiální tepny (AR), vznikající do 48 hod. po SKG/PCI. Incidence této komplikace je v dostupné literatuře uváděna v širokém rozmezí 0,8-38 % a je závislá na mnoha faktorech, jako je typ a timing diagnostiky stenoobliterace AR (palpace pulzu vs. duplexní UZ; 24-48 hod. vs. 1 měsíc po SKG: více než třetina uzávěrů AR, přítomných časně po SKG, se dále spontánně rekanalizuje!), diametr kanylované AR, velikost cévního sheathu a použitých katetrů (3-8F), aplikovaná medikace (antikoagulace, vazodilatancia), typ a délka komprese po extrakci sheathu (tzv. technika

perfuzní hemostázy) (59). Je ale nutno říct, že postprocedurální uzávěr AR je benigní komplikací a díky dobrému kolaterálnímu zásobení ruky je prakticky vždy asymptomatickým nálezem. Projevy významnější ischemie ruky jsou v literatuře uváděny vzácně, sami jsme se s ní na našem pracovišti dosud nesetkali.

Radiační zátěž pacienta i katetrizujícího je sice u radiálního přístupu vyšší oproti SKG/PCI provedené z femorálního přístupu, ale v absolutních naměřených hodnotách každopádně velmi malá až zanedbatelná, což jsme potvrdili i na vlastním souboru 380 konsektivních pacientů v letech 2010-2011 (60).

Radiální přístup je oproti femorálnímu preferovaný naprostou většinou pacientů, umožňuje okamžitou mobilizaci pacienta po výkonu a navíc skýtá i výrazné medicínské výhody ve smyslu naprosté minimalizace rizika vzniku nejčastějších závažných komplikací SKG/PCI, kterými jsou lokální krvácení a tepenné pseudoaneurysma. Četnost těchto komplikací po femorálním přístupu je udávána mezi 1-5 % především v závislosti na periprocedurálně (ne-)aplikované antitrombotické terapii (antikoagulans, antiagregancia, inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa), tj. riziko stoupá od prosté diagnostické SKG přes PCI u elektivních pacientů s chronickou ICHS až po PCI u pacientů s AKS a podáním inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa. Tyto vzniklé komplikace pak zhoršují nejen morbiditu, ale v situaci probíhajícího AKS i mortalitu pacientů, což dokládají i velké randomizované studie (RIVAL, RIFLE-STEACS) (61,62). Díky svým výše uvedeným přednostem je radiální přístup ideální nejen pro lůžkovou péči v kardiocentrech, ale i pro program ambulantně prováděných SKG/PCI.

Olomoucké kardiocentrum již roky náleží mezi tzv. radiální centra, posledních 5 roků každoročně provádíme 90-92 % všech SKG/PCI procedur radiálním přístupem s 0,9-1,3 % výskytem selhání radiálního přístupu a 3 % incidencí postprocedurálního (vždy asymptomatického) uzávěru a. radialis.

Na druhé straně i nadále zůstává femorální přístup také v našem kardiocentru cévním přístupem první volby v některých specifických klinických situacích, typicky u pacientů v kardiogenním šoku a/nebo na umělé plicní ventilaci a dále u pacientů v pre/dialyzační fázi onemocnění ledvin (šetření tepen HKK pro zakládání AV fistulí).

Z pohledu rizika vzniku komplikací, závislých na zvoleném cévním přístupu, jsou jistě velmi zajímavé čerstvě publikované výsledky studie ARISE, která u pacientů s NSTEMI-ACS randomizovaně srovnávala radiální přístup s obvyklou kompresí TR Band[®]-em (Terumo) s femorálním přístupem, zakončeným nikoliv manuální/mechanickou kompresí třísla, ale s použitím moderního cévního uzávěrového systému (VCD- vascular closure device) Angio-

Seal[®] (St. Jude Medical). Výsledkem studie je non- inferiorita VCD Angio-Seal[®] s 95 % úspěšností v dosažení lokální hemostázy (vs. 100 % v radiální skupině) a bez rozdílu ve výskytu lokálních cévních komplikací v obou skupinách (63).

Jen výjimečně ve zcela specifických situacích využijeme pro provedení SKG/PCI brachiální nebo ulnární tepenný přístup.

1.4.3 Novější intrakoronární diagnostické metody

V případech hraničního nebo nejasného nálezu při SKG a nebo v průběhu PCI můžeme k upřesnění angiografického nálezu využít novějších intrakoronárních diagnostických metod. Z didaktických důvodů je dělíme na metody morfologické a hemodynamické.

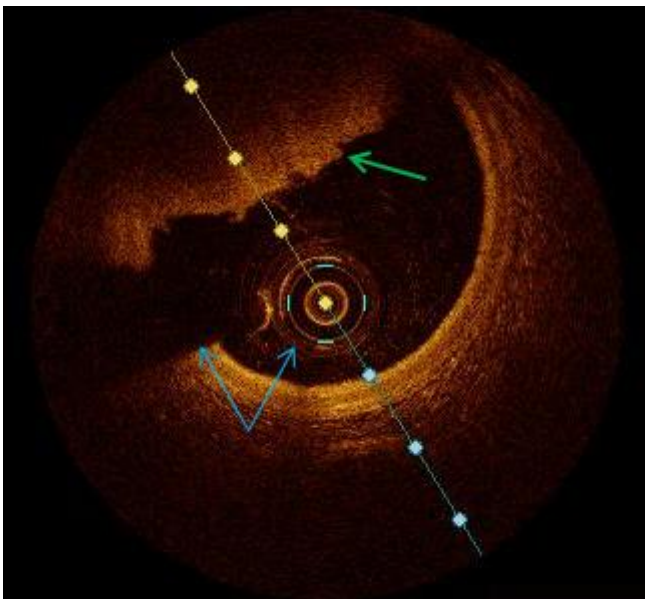
Morfologické intrakoronární metody slouží k precizaci lokální koronární morfologie. Sem patří intravaskulární (intrakoronární) ultrazvuk (IVUS) a optická koherentní tomografie (OCT). Podstatou provedení obou těchto metod je zavedení intrakoronárního mikrokatetru se sondou, která je schopna vysílat a po částečné absorpci v okolních tkáních rovněž zpětně detekovat určité vlnové délky zvuku (IVUS) nebo světla (OCT). Výsledný obraz je vlastně laterálním pohledem na stěny tepny z jejího lumen, přičemž OCT má oproti IVUS praktickou výhodu lepšího a detailnějšího zobrazení blízkého pole (přesné určení rozhraní lumen/intima, lumen/AS plát atd.). Na získaných záznamech pak především měříme diametry a plochy lumen ve stenóze vůči referenčnímu lumen tepny, event. posuzujeme přítomnost disekcí, trombů, apozici stentu v tepně, míru neoendotelizace stentu apod. Jednou z nevýhod obou těchto metod je, že v současnosti neexistují jednoznačné referenční cut-off hodnoty „bezpečných“ minimálních diametrů a plochy lumen stenózy pro jednotlivé koronární tepny. Např. původně doporučované IVUS cut-off hodnoty pro kmen ACS a proximální úseky koronárních tepen byly v několika novějších pracích zcela zpochybněny porovnáním s hemodynamickými metodami (64).

Tyto metody se rovněž uplatňují na poli studia vývoje a složení AS plátů. Moderní IVUS přístroje jsou již standardně softwarově vybaveny možností tzv. virtuální histologie, kdy na základě mírných rozdílů v echogenitě vnitřního obsahu AS plátu je přístrojem vytvořena „čtyřbarevná mapa“ plátu podle rozdílného barevného značení přítomných kalcifikací, nekrotů a fibrózní nebo fibro-lipidové tkáně. Nejnověji jsou k dispozici intrakoronární mikrokatetry kombinující IVUS s blízkou infračervenou spektroskopii (NIRS), což přináší ještě detailnější analýzu složení AS plátů.

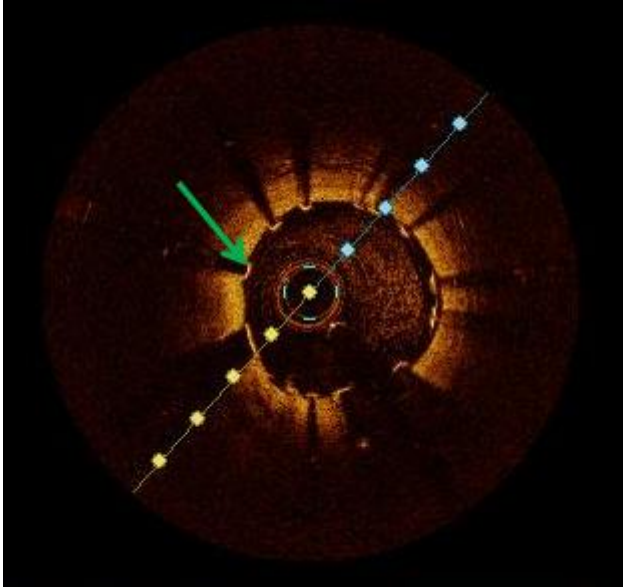
Souhrnně lze konstatovat, že se jedná o pomocné zobrazovací metody, jejichž použití je mimo studijně-výzkumné indikace prospěšné v některých specifických situacích v intervenčně-kardiologické praxi. Na našem pracovišti využíváme IVUS nebo OCT při některých PCI na kmeni ACS, event. k ozřejmění některých komplikací PCI. Pravdou však je, že počty provedených IVUS/OCT vyšetření v naší katetrizační laboratoři v posledních letech znatelně poklesly na vrub výrazného nárůstu prováděných hemodynamických vyšetření FFR (frakční průtoková rezerva) v souvislosti s jasnými důkazy o přínosu a prognostickém významu této metody.

Obrázek 6. Optická koherentní tomografie (OCT) (*zdroj: archiv autora*)

a/ Aterosklerotický plát prominující do lumen koronární tepny (zelená šipka), v lumen jsou dobře patrné i artefakty způsobené přítomností OCT mikrokatetru a koronárního vodiče včetně typického „fenoménu stínění“ (modré šipky)



b/ Implantovaný koronární stent se správnou apozicí - po celém obvodu intimy jsou v těsném kontaktu patrné kovové vzpěry (struty) čerstvě implantovaného stentu (jedna ze vzpěr označena zelenou šipkou, zřetelné jsou i typické fenomény „dorzálního stínění“ kovových vzpěr)

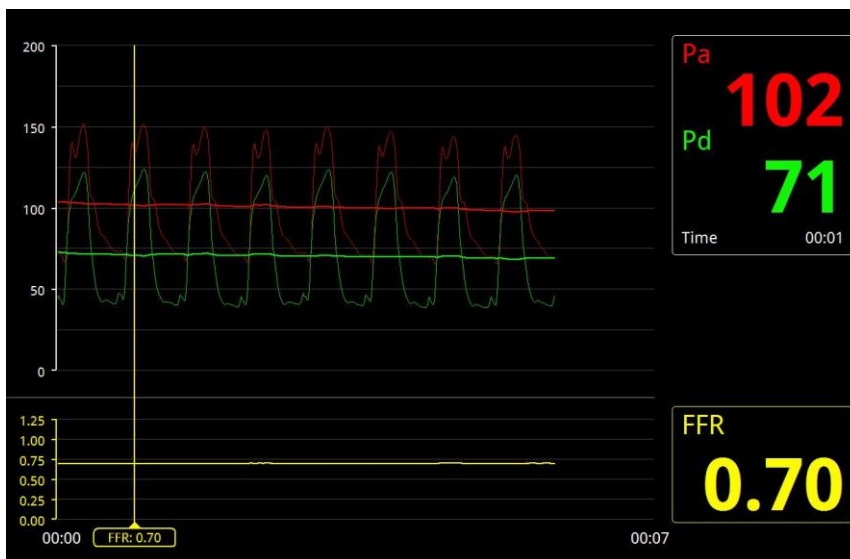


Hemodynamickou intrakoronární metodou je měření frakční průtokové rezervy (FFR), která slouží k validnímu zhodnocení hemodynamické významnosti angiograficky hraničních nebo nejasných nálezů. Tato metoda je také trefně označována jako „zátěžový test na katetrizačním stole“. Princip metody spočívá v zavedení speciálního intrakoronárního vodiče s tlakovým mikročidlem distálně za hodnocenou koronární lézi. Poté je navozena maximální koronární hyperémie (tj. imitace situace při maximální zátěži) intrakoronární nebo intravenózní aplikací adenosinu a přitom je určen poměr středních tlaků distálně za lézí (tj. z mikročidla vodiče) a proximálně nad lézí (tj. z hrotu katetru v ústí koronární tepny). Výsledkem je tudíž bezrozměrné číslo, za fyziologických podmínek rovno 1. Hodnota FFR nad 0,80 znamená funkčně nevýznamnou koronární lézi s dobrou prognózou, určenou ke konzervativnímu postupu. Hodnota FFR 0,80 a méně indikuje revaskularizaci tepny. Nutno mít na paměti, že měření FFR hodnotí hemodynamiku v epikardiálních koronárních tepnách neboli v koronární makrocirkulaci, vůbec nehodnotí koronární mikrocirkulaci. Velkou výhodou měření FFR je to, že bere v úvahu i event. přítomnost koronárních kolaterál, bypassů nebo větší jizvy v povodí měřené tepny. Naopak, pro měření FFR v přítomnosti významnější hypertrofie LK nejsou k dispozici validní data, cut-off hodnota není stanovena. Obecně lze říci, že hodnota FFR v tomto případě podhodnocuje významnost stenózy koronární tepny, tj. zjištěná hodnota FFR je falešně vyšší kvůli nemožnosti navození „fyziologické“ maximální

hyperémie adenosinem v mikrocirkulaci hypertrofického myokardu. Jasně důkazy o pozitivním přínosu při rozhodování o dalším terapeutickém postupu (revaskularizace tepny vs. konzervativní postup) a také o prognostické validitě FFR přinesly četné práce, z nejčastěji citovaných uveďme alespoň studie DEFER, FAME a FAME 2 (65-67). Proto také je FFR-guided revaskularizace myokardu v současných evropských guidelines v úrovni doporučení IA (22).

Nejnovější modalitou pro měření hemodynamické významnosti koronárních lézí je *metoda iFR* (z angl. instantaneous wave-free ratio), která využívá nehyperemické měření tlakového gradientu ve střední části diastoly, kdy je hodnota intramyokardiální rezistence spontánně nízká a stabilní. Výsledky iFR mimo tzv. „šedou zónu“ (hodnoty iFR 0,86-0,96) velmi těsně korelují s měřením FFR a indikují hemodynamickou ne/významnost koronární léze. Pouze u hraničních hodnot iFR v rozmezí 0,86-0,96 je doporučeno následné provedení FFR k definitivnímu zhodnocení koronárního nálezu (68,69).

Obrázek 7. Frakční průtoková rezerva - příklad pozitivního výsledku (FFR 0,70 znamená hemodynamicky velmi významnou koronární stenózu) (zdroj: archiv autora)



1.4.4 Perkutánní koronární intervence (PCI) a problematika hojení stentů

Jak vyplývá z výše uvedeného historického přehledu, tak od přelomu sedmdesátých a osmdesátých let 20. století se stala balonková angioplastika (POBA) první a relativně dlouho jedinou terapeutickou alternativou pro intervenční řešení aterosklerotických koronárních stenóz. POBA však nemá dobré dlouhodobé výsledky, zejména kvůli vysokému riziku peri-

a post-procedurálních komplikací typu uzávěru koronární tepny v důsledku závažné disekce a/nebo elastického recoilu, akutní/subakutní trombózy tepny a vzniku restenózy. Všechna tato rizika byla výrazně snížena s nástupem implantace koronárních stentů od přelomu osmdesátých a devadesátých let minulého století a dalším technologickým vývojem stentů až do současnosti. Dnes je implantace stentu téměř synonymem pro PCI, protože přibližně 95 % všech PCI je finalizováno implantací koronárního stentu. Zcela dominantně jsou používány tzv. balon-expandibilní koronární stenty, které oproti samoexpandibilním stentům mají výhodu mnohem větší radiální síly v průběhu vlastní implantace a tím dosažení lepší apozice stentu v tepně (viz obrázek 8).

V současnosti můžeme při PCI implantovat koronární stent několika typů:

1. „holý“ kovový stent (BMS - bare metal stent) - je vyroben z různých kovových slitin (původně chirurgická ocel, dnes většinou slitina chrom-kobaltu nebo chrom-platiny), event. s další speciální povrchovou úpravou (např. karbonový mikrofilm apod.) k minimalizaci potenciální trombogenicity materiálu stentu a k umožnění zhojení stentu pokrytím tzv. neointimou. Běžně je BMS zhojen za 1 měsíc, některé BMS dokonce již za 1-2 týdny po implantaci.

2. lékem potahovaný stent (DES - drug eluting stent) - je BMS, na který je, většinou prostřednictvím polymeru nebo méně často v mikroskopických rezervoárech samotného stentu, navázán lokálně působící antiproliferativní lék (paklitaxel nebo sirolimus a jeho deriváty). Tento lék se postupně uvolňuje ze stentu přibližně 2-6 měsíců, oproti BMS tak sice poněkud prodlužuje „neoendotelizaci“ DES, ale hlavně brání nežádoucí hyperplázii neointimy a tím vzniku restenóz.

3. plně biodegradabilní DES, označovaný jako **BVS (bioresorbable vascular scaffold)** - je technologicky nejnovějším typem DES, jehož „nosná kostra“ již není vyrobena z permanentní kovové slitiny, ale z in-vivo plně rozložitelného materiálu, jehož postupná disoluce trvá 1-3 roky (např. BVS z polymeru kyseliny mléčné nebo magnéziový BVS - Absorb[®] stent, Magmaris[®] stent).

Obrázek 8. Balon-expandibilní koronární stent - fáze dilatace stentu balonkovým katetrem „in vitro“ (zdroj: archiv autora)



Hojení každého intrakoronárně implantovaného **stentu** je ale spojeno s větším či menším potenciálním rizikem vzniku následujících komplikací:

A. Trombóza stentu (ST)

- vzniká v situaci, kdy směrem do lumen tepny zůstává obnažená kovová struktura stentu, což je „normální“ stav v období do předpokládaného zhojení daného typu stentu po implantaci (do 1 měsíce u BMS, 2-6 měsíců u moderních DES) a proto je v tomto období vždy preventivně podávána duální antiagregační léčba, nebo se jedná o „patologický“ stav s chybějící/nedostatečnou „endotelizací“ stentu neointimou v době, kdy již by měl být stent zhojen a duální antiagregace neindikována. Riziko vzniku ST je mimo již uvedených faktorů (typ stentu, duální antiagregační terapie) přímo úměrné i některým procedurálním aspektům, jako je především disekce tepny při okraji stentu, neoptimální apozice, neúplná expanze a deformace stentu, fraktura stentu, bifurkační stenting apod. Dle časového odstupu od implantace stentu dělíme ST na akutní (do 24 hod.), subakutní (do 1 měsíce), pozdní (do 1 roku) a velmi pozdní (více než po 1 roce). V etiologii akutní a subakutní ST se při dodržení duální antiagregační léčby uplatňují především výše uvedené nepříznivé procedurální aspekty.

Naopak u pozdní a velmi pozdní ST se etiologicky uplatňuje chybějící/nedostatečné pokrytí stentu neointimou, tj. obnažený nezhojený stent, jehož příčinou je dle sekčních nálezů lokální sterilní zánět kolem stentu v důsledku toxo-alergické reakce na kov stentu nebo častěji na vazný polymer DES. ST je prognosticky velmi závažným jevem, neboť až téměř polovina případů ST končí fatálně a s obrovským počtem celosvětově implantovaných stentů se jistě nejedná o zanedbatelný problém. Nicméně, incidence ST u současných BMS a DES vyšších generací (DES s biokompatibilním či biodegradabilním polymerem, bezpolymerové DES) je při dodržení doporučené délky duální antiagregační léčby již srovnatelně nízká kolem 1 %. Právě přítomnost „non-biokompatibilních“ vazných polymerů byla jednou z uváděných hlavních příčin vyššího výskytu (přes 4 %!) pozdních a velmi pozdních ST u 1. generace DES (70).

B. In-stent restenóza (ISR)

- je způsobena hyperproliferační neointimou v implantovaném stentu. ISR vzniká nejčastěji do 6 měsíců po implantaci stentu a je koronarograficky definována jako tzv. binární restenóza, tj. angiografická stenóza $\geq 50\%$ v oblasti implantovaného stentu ve srovnání s referenčním úsekem dané tepny. Pro praktické účely se ISR dělí na:

* **angiografickou ISR** (definice viz. výše)

* **klinickou ISR**, což je vlastně angiografická ISR s průkazem ischemie (němá ischemie, stabilní AP, akutní koronární syndromy). Je prokázáno, že až polovina angiografických ISR zůstává klinicky asymptomatická.

Angiografické typy koronárních ISR: typ I.- fokální ISR (délka ISR < 10mm), typ II.- difuzní ISR (délka ISR ≥ 10 mm), typ III.- proliferativní ISR (typ II. + restenóza pokračující i mimo stent), typ IV. - okluzivní ISR (uzávěr stentu) (71).

Riziko vzniku ISR je závislé především na typu implantovaného stentu, ale i na dalších klinických, angiografických a procedurálních charakteristikách. Výrazně vyšší riziko vzniku ISR představují především: přítomnost některých komorbidit (především diabetes mellitus a chronická renální insuficience), průměr stentované tepny pod 3mm, délka léze nad 20mm, neoptimální apozice stentu po implantaci, parciální nebo kompletní fraktura stentu, PCI na žilním bypassu, výrazné kalcifikace, bifurkační PCI. Zvláště pak v těchto uvedených situacích nabývá na významu volba typu stentu jako „snadno“ ovlivnitelného faktoru, který ale zásadním způsobem pozitivně nebo naopak negativně ovlivní incidenci ISR.

V „předstentové“ éře bylo riziko vzniku restenózy po prosté balonkové angioplastice (POBA) velmi vysoké, kolem 50 %, a navíc je při POBA dosti vysoké riziko procedurálních komplikací typu závažné disekce tepny a akutní/subakutní trombózy tepny. V neselektovaných populacích pacientů je u moderních nelékových stentů (BMS) riziko výskytu angiografické ISR 20-30 % a u moderních vyšších generací lékových stentů (DES) je toto riziko sníženo na 5-12 % (72-80).

Intervenční léčba ISR

POBA není v léčbě ISR efektivní, protože riziko následné re-restenózy (reISR) je kolem 50 %. Brachyterapie měla poněkud lepší výsledky než POBA, ale díky přístrojové a ekonomické náročnosti se v klinické praxi již nepoužívá. V současnosti máme k řešení ISR, která vznikla buď v nelékovém stentu (BMS-ISR) nebo v lékovém stentu (DES-ISR), dvě intervenčně-terapeutické možnosti: buď implantaci DES vyšší generace nebo provedení balonkové angioplastiky s použitím tzv. lékem potahovaného balonku (drug coated balloon - DCB). DCB představuje technologicky nejnovější možnost intervenční léčby ISR. První pozitivní výsledky pocházejí z menších randomizovaných prospektivních studií, publikovaných v letech 2006-2007. Dnes již víme, že použití DCB v léčbě ISR má výrazně lepší výsledky než implantace DES 1. generace a účinnost minimálně srovnatelnou s použitím moderních DES.

Po úvodní predilataci ISR non-compliantním balonkem je při DCB-proceduře následnou dilatací vlastního DCB v cílové lézi uvolněn („otisknut na stěny“) souvislý lékový film s obsahem antiproliferativního léku paklitaxelu, který se pak z tohoto filmu postupně uvolňuje po dobu až 3 měsíců a tím má být dosaženo lokální optimalizace tvorby neointimy. DCB má v řešení ISR některé potenciální výhody oproti implantaci DES: jednak větší množství antiproliferativního léku na jednotku plochy tepny a navíc teoreticky snížíme riziko opětovné restenózy tím, že se vyhneme zavedení dalšího kovového materiálu do cílové léze (22,81-97).

2 Vlastní dizertační práce: „Řešení problematiky in-stent restenóz použitím dedikovaných drug eluting balonků“

2.1 Cíl práce

Zhodnocení efektivity intervenční léčby in-stent restenóz použitím dedikovaných lékem potahovaných balonků (DCB) SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) v rutinní intervenčně-kardiologické praxi a porovnání vlastních výsledků s již publikovanými údaji.

2.2 Soubor, materiál a metodika

Od listopadu 2009 do března 2014 bylo do sledovaného prospektivního registru zařazeno 101 konsekutivních pacientů s celkem 122 klinickými in-stent restenózami (definice viz Úvod), morfologicky vhodnými k řešení použitím drug coated balonku (DCB). Průměrný věk pacientů v souboru byl $66,2 \pm 10,5$ roku (44-90 let). V registru bylo 73 mužů a 28 žen. Jediným vylučujícím kritériem pro zařazení do registru byl nesouhlas nebo nedostavení se pacienta k následné kontrolní koronarografii s časovým odstupem po iniciální DCB proceduře. Demografická a klinická data shrnuje tabulka 5.

Tabulka 5. Charakteristika souboru pacientů

	počet	%
Pohlaví		
Muži	73	72,3 %
Ženy	28	27,7 %
Počet lézí (ISR řešených DCB) u jednoho pacienta		
1	81	80,2 %
2	19	18,8 %
3	1	1,0 %
Indikace DCB		
AP	46	45,5 %
NAP	24	23,8 %
NSTEMI	24	23,8 %
Němá ischemie (s pozitivním zátěžovým testem)	7	6,9 %
DM	33	32,7 %
CHRI	9	8,9 %
Statin v medikaci	100	99,0 %
Věk	66,2 ± 10,5 (44 - 90)	
průměr ± SD (min-max)		
Kontrolní SKG za (měsíce)	7,0 ± 1,8 (6 - 14)	
průměr ± SD (min-max)		

Vysvětlivky: ISR - in-stent restenóza, DCB - lékem potahovaný balonek, AP - stabilní angina pectoris, NAP - nestabilní angina pectoris, NSTEMI - infarkt myokardu bez elevací ST, DM - diabetes mellitus, CHRI - chronická renální insuficience (kreatininémie $\geq 130 \mu\text{mol/l}$), SKG - selektivní koronarografie

U 53 % pacientů se ISR manifestovala stabilní (chronickou) formou ICBS, u zbývajících 47 % pak byl klinickým projevem ISR akutní koronární syndrom bez ST elevací. Infarkt myokardu s ST elevacemi se jako projev ISR nevyskytl. Poměrné zastoupení fokální (typ I) ISR vs. non-fokální (typ II.-IV.) ISR v našem souboru byl 14,8 % vs. 85,2 %. Ve všech případech léčby ISR byl použit dedikovaný drug coated balonek SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) - tzv. iniciální DCB procedura, během níž byla dodržována tato obecná pravidla použití DCB:

1. striktní predilatace ISR non-compliantním balonkem stejného nebo o 0,5mm většího diametru ve srovnání s původně implantovaným stentem s nutností dosažení

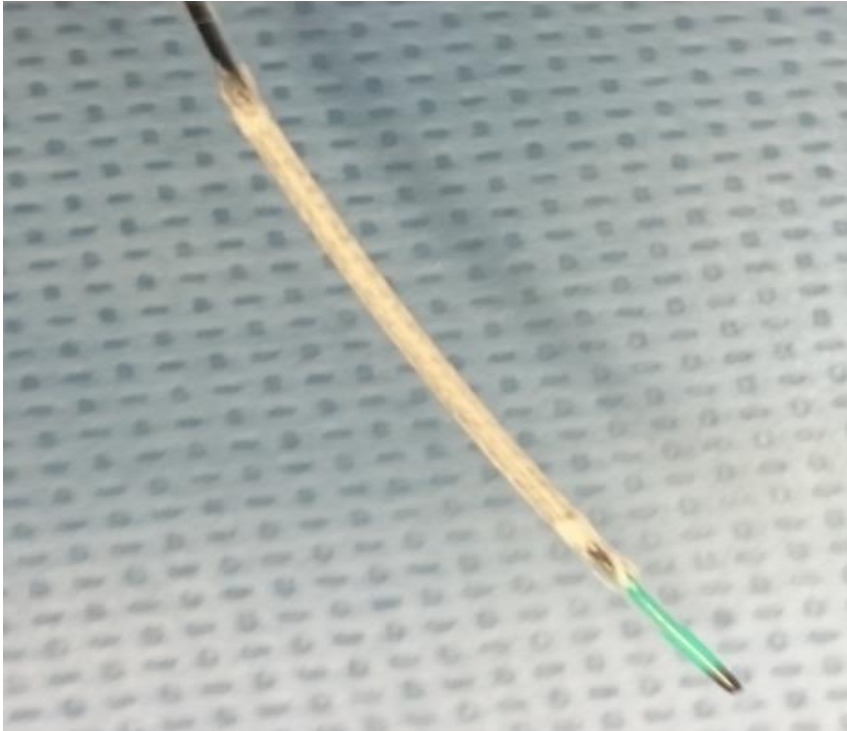
angiograficky dobrého výsledku po predilataci/cích (tj. reziduální stenóza do 20 %, bez patrné významnější disekce a s normálním TIMI flow 3 do periferie tepny)

2. volba DCB stejného „nominálního“ diametru jako měl predilatační balonek, tj. 2,5-4,0 mm, aplikace DCB po dobu 60s dilatačním tlakem 10 až maximálně 12 atm.

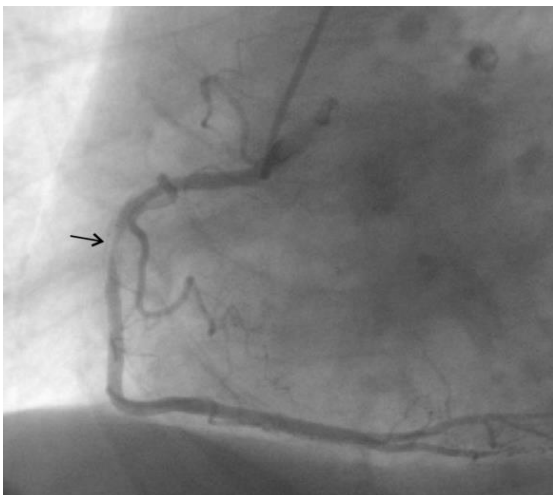
Optimálního angiografického výsledku, který byl definován jako reziduální stenóza po DCB terapii do 20 %, bylo dosaženo u všech 122 ISR a nevyskytla se nutnost bailout implantace stentu pro závažnou disekci koronární tepny (typ C a horší). Po iniciální DCB proceduře byla všem pacientům doporučena perorální duální antiagregační léčba v délce trvání minimálně 1 měsíce a maximálně 1 roku, především v závislosti na klinické prezentaci ISR a odhadu rizika krvácení.

Stěžejním hodnoceným parametrem byl výskyt opětovné angiografické re-restenózy (reISR) s časovým odstupem po iniciální DCB proceduře. Všichni pacienti, kteří byli zahrnuti do konečného hodnocení registru, podstoupili na základě podepsaného informovaného souhlasu plánovanou rekoronarografii, a to i v případě jejich klinické asymptomaticity. Kontrolní koronarografie byla provedena v průměru za $7,0 \pm 1,8$ měsíců (minimálně za 6, maximálně za 14 měsíců) po iniciální DCB proceduře (viz obrázky 9,10).

Obrázek 9. Drug coated balonek SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) - originální desuflovaný stav před použitím: téměř v celé délce balonku je na jeho povrchu patrný bělavý potah - iopromidová matrix s obsahem antiproliferativního léku (*zdroj: archiv autora*)



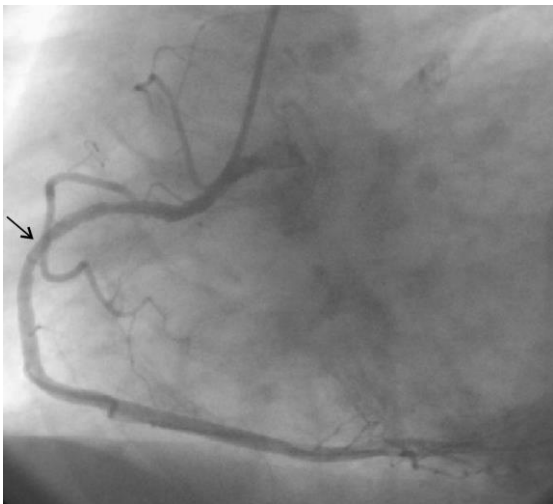
Obrázek 10. „DCB-procedura“ (*zdroj: archiv autora, bližší popis v textu*)
a/ In-stent restenóza na pravé koronární tepně (šipka)



b/ Dilatace drug coated balonkem (DCB) SeQuent[®] Please 3,5 x 26mm 10atm/60s



c/ Kontrolní koronarografie za 8 měsíců - trvající příznivý výsledek (šipka)



Vizuální hodnocení každé SKG/PCI bylo prováděno vždy dvěma zkušenými intervenčními kardiology, držiteli funkčních licencí z invazivní a intervenční kardiologie (F 009, F 010) s více než 10-letou praxí v oboru a provádějících každoročně 250-480 koronárních intervencí. Nález angiografické stenózy v místě iniciální DCB terapie nad 50 % byl hodnocen jako přítomnost reISR, angiografické změny do 40 % jako nepřítomnost reISR. Celkem v 7 případech byly alespoň jedním z hodnotících kardiologů popsány hraniční angiografické změny 40-50 %, proto pak bylo katetrizační vyšetření doplněno ještě o měření frakční průtokové rezervy (FFR) standardním způsobem: výsledek $FFR \leq 0,80$ včetně byl pak hodnocen jako přítomnost reISR (3 případy, výsledky FFR v rozmezí 0,76-0,80) a výsledek $FFR > 0,80$ jako nepřítomnost reISR (4 případy, výsledky FFR v rozmezí 0,84-0,89).

Všechny selektivní koronarografie a PCI byly provedeny na angiografickém přístroji Philips Allura Xper FD10 (Philips, Amsterdam, Nizozemsko) se standardně nastaveným záznamem

15 snímků za sekundu. Ve všech případech byla použita neionická kontrastní látka Ultravist® 370 (Bayer Pharma AG, Berlín, Německo).

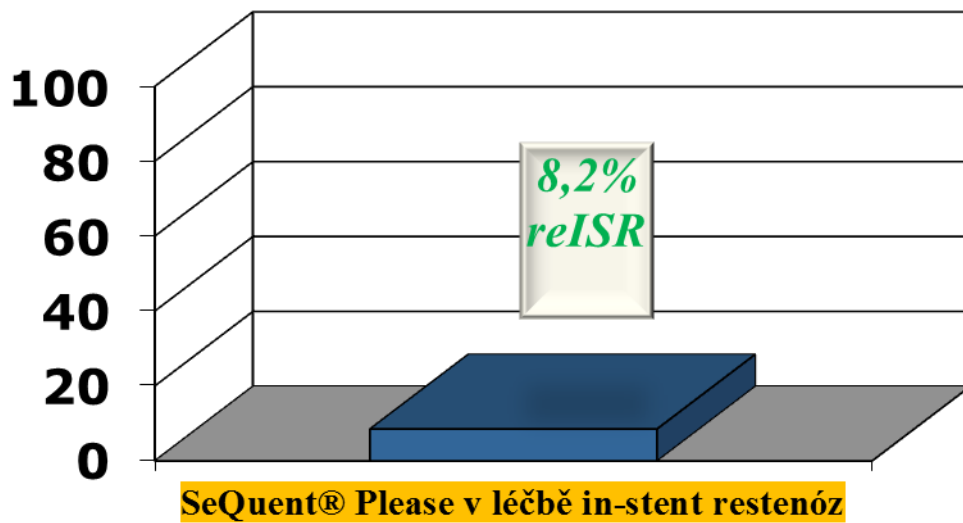
Vyšetření frakční průtokové rezervy byla provedena na kombinovaném OCT/FFR přístroji Ilumien™ Optis™ PCI Optimization System (St. Jude Medical, Inc., Saint Paul, Minnesota, USA) s použitím intrakoronárního FFR vodiče PressureWire™ Aeris™ (St. Jude Medical, Inc., Saint Paul, Minnesota, USA). Standardně byla provedena kalibrace a ekvalizace FFR systému při každém vyšetření. Při vlastním měření FFR byl vždy nejprve bolusově intrakoronárně aplikován nitrát (Isoket sol inj 10mg/10ml, Aesica Pharmaceuticals, GmbH, Monheim, Německo) v dávce 100-250 µg a poté bolusově intrakoronárně adenosin (Adenocor sol inj 6mg/2ml, Famar Healthcare services Madrid, S.A.U., Alcorcón-Madrid, Španělsko) ve vzestupných dávkách 50-150 µg do pravé koronární tepny a 100-250 µg do kmene levé koronární tepny. Konkrétní titrovaná maximální dávka obou farmak byla vždy určena provádějícím intervenčním kardiologem na základě velikosti koronárních tepen a klinického efektu předchozí podané dávky léků (subjektivní symptomy pacienta, tlaková reakce a reakce srdečního rytmu).

Ke statistické analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22 (USA). Závislost výskytu reISR na kvantitativních parametrech byla posouzena pomocí Mann-Whitney U testu, v případě kvalitativních parametrů byl k posouzení závislosti použit Fisherův přesný test. Testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

2.3 Výsledky

Po terapii dedikovaným drug coated balonkem SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) byl v našem prospektivním registru s koronarografickými kontrolami dokumentován nízký výskyt opětovné reISR jen u 8,2 % ze všech lézí řešených dilatací DCB, tj. v 10 případech z celkového počtu všech 122 léčených in-stent restenóz (viz graf 3).

Graf 3. Výsledný výskyt re-restenózy (reISR) v registru (*zdroj: archiv autora*)



Drtivá většina, tj. 112 ISR zařazených v registru (91,8 % všech ISR), byly restenózy v BMS. Pouze 9x se jednalo o restenózu vzniklou v DES (7,4 % všech ISR) a 1x restenózu v koronárním stentgraftu (0,8 % všech ISR). Podrobnější statistické hodnocení shrnuje tabulka 6.

Tabulka 6. Charakteristika lézí: celkem 122 in-stent restenóz (zdroj: archiv autora, bližší popis v textu)

	reISR	bez reISR	p
N - počet	10 (8,2 %)	112 (91,8 %)	-
Pohlaví			
Muži	8 (80 %)	83 (74 %)	1
Ženy	2 (20 %)	29 (26 %)	
Indikace DCB			
AP	4 (40 %)	53 (47 %)	0,745
NAP	2 (20 %)	23 (21 %)	
NSTEMI	4 (40 %)	28 (25 %)	
Němá ischemie	0	8 (7 %)	
Typ stentu s ISR			
BMS	9 (90 %)	103 (92 %)	0,589
DES	1 (10 %)	8 (7 %)	
stentgraft	0	1 (1 %)	
DM	6 (60 %)	35 (31 %)	0,084
CHRI	0	9 (8,0 %)	1
Statin v medikaci	10 (100 %)	111 (99 %)	1
Věk	69,5 (56-74)	66,0 (44-90)	0,264
Kontrolní SKG za (měsíce)	8,0 (6-14)	6,5 (6-14)	0,068
Šířka stentu/stentovaného úseku s ISR (v mm)	3,0 (2,25-4)	3,0 (2,25-4)	0,941
Délka stentu/stentovaného úseku s ISR (v mm)	14,0 (9-43)	17,0 (8-45)	0,166
Šířka použitého DCB (v mm)	3,0 (2,5-4)	3,0 (2,5-4)	0,756
Délka použitého DCB (v mm)	17,0 (10-26)	17,0 (10-46)	0,518

Vysvětlivky: data v tabulce jsou prezentována jako počet (%), resp. medián (minimum-maximum), p ... signifikance Fisherova přesného testu pro kvalitativní parametry, resp. Mann-Whitney U testu pro kvantitativní parametry, reISR - opětovná re-restenóza po terapii, BMS - nelékový stent, DES - lékem potahovaný stent, ostatní vysvětlivky viz tabulka 1.

Nebyla prokázána statisticky signifikantní závislost výskytu reISR na věku pacientů, pohlaví, indikaci DCB, typu stentu, medikaci statiny, šířce a délce stentovaného úseku a ani šířce nebo délce použitého DCB. Ve skupině s opětovnou reISR bylo prakticky dvojnásobně vyšší poměrné zastoupení diabetiků než ve skupině bez opětovné reISR (60 % vs. 31 %), ale

vzhledem k malému absolutnímu výskytu reISR ani tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,084$). U všech 9 pacientů (s 9 ISR) s chronickou renální insuficiencí se opětovná reISR nevyskytla. V hodnocení registru jsou zahrnuty i 3 restenózy v BMS v žilních bypasech a 1 restenóza vzniklá v koronárních stentgraftu, který byl implantován pro rupturu koronární tepny po balonkové predilataci v průběhu PCI. Všechny tyto 4 léze byly úspěšně, tj. bez opětovné reISR, řešeny dilatací DCB. 91 % všech katetrizací (iniciální DCB procedura, kontrolní koronarografie) bylo provedeno radiálním přístupem a nebyla zaznamenána žádná významná periprocedurální komplikace ve smyslu kardiovaskulární příhody nebo krvácení. Ze všech 10 pacientů s nálezem opětovné reISR po DCB proceduře bylo u 5 pacientů dále postupováno konzervativně, 3 pacientům byl implantován DES vyšší generace a 2 pacienti byli indikováni k elektivní kardiochirurgické revaskularizaci.

2.4 Diskuze

S obrovským rozmachem perkutánních koronárních intervencí v posledních desetiletích je diagnostika a léčba in-stent restenóz v katetrizační laboratoři prakticky každodenní a téměř rutinní záležitostí. Přesto však není strategie intervenční léčby ISR dosud zcela jednoznačně vyřešena. Navíc ISR není ani zdaleka tak benigním jevem, jak se v minulosti soudilo. I naše prezentovaná práce prokazuje prognostickou závažnost ISR, neboť téměř polovina (47 %) ISR se klinicky manifestovala akutním koronárním syndromem! Je zřejmé, že nejlepší prevencí vzniku ISR je implantace moderních DES vyšší generace, kdy je riziko vzniku ISR nízké a pohybuje se v rozmezí 5-12 % (viz Úvod). Navíc se, v důsledku výrazné redukce výskytu ISR spojené s nutností reintervencí, jedná o cost-benefitní postup jak z hlediska medicínského tak i ekonomického. Takzvaná optimální penetrace DES na intervenčním pracovišti je dle odborných názorů v současnosti udávána většinou nad 80 %, navíc s použitím vyšších generací DES. V ekonomicky nejsilnějších zemích světa v současnosti DES představují přes 90 % všech implantovaných stentů. I v České republice (ČR) je v posledních létech patrný pozitivní trend narůstajícího podílu implantovaných DES z celkového množství stentů, ale stále ještě ČR celoplošně zdaleka nedosahuje uvedené optimální penetrace DES. Dle dostupných údajů za rok 2015 se penetrace DES na jednotlivých katetrizačních centrech v České republice pohybovala v širokém rozmezí 40-99 %, přičemž pouze 36 % (8 z celkového počtu 22) katetrizačních center v ČR dosáhlo penetrace DES > 80 % (98,99). Důvody tohoto neuspokojivého stavu jistě nejsou medicínské, ale především současný systém

úhrad výkonů a materiálu ze zdravotního pojištění a faktory globálně- i lokálně-ekonomické, z čehož pramení i výrazné interregionální rozdíly penetrace DES v ČR. Na našem pracovišti dosáhla v roce 2015 penetrace DES 53 %, v roce 2016 byla penetrace DES navýšena na 69,5 % a pro rok 2017 je cílem dosáhnout již 80 %, tj. optimální penetrace DES.

V našem prezentovaném souboru byl, oproti statistickému předpokladu, pozorován velmi malý výskyt DES-ISR, což jistě souvisí s nízkou penetrací DES v době zařazování pacientů do registru. V těchto letech (2009-2014) se, především z ekonomických důvodů, penetrace DES v našem kardiocentru pohybovala jen mezi 20-40 % ročně s pozvolným meziročním nárůstem. DCB jsou novějším katetrizačním „nástrojem“ pro řešení ISR. Díky randomizovaným studiím a metaanalýzám v posledních letech výrazně přibýlo důkazů o bezpečnosti a účinnosti DCB v léčbě ISR. Riziko vzniku opětovné reISR v závislosti na typu ISR a použité léčebné strategii shrnuje tabulka 7 (82-97).

Tabulka 7. Výskyt opětovné re-restenózy v závislosti na použitém katetrizačním způsobu léčby a typu in-stent restenózy (*zdroj: archiv autora*)

	<i>terapie ISR</i>		
	DES 1. generace	DES vyšší generace	DCB
BMS - ISR	11-14 %	4-9 %	3-13 %
DES - ISR	19-30 %	11-22 %	9-21 %

Vysvětlivky: ISR- in-stent restenóza, BMS-ISR - restenóza v nelékovém stentu, DES-ISR - restenóza v potahovaném stentu, DES - lékem potahovaný stent, DCB - lékem potahovaný balonek

Tyto výsledky se promítly i do oficiálních Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2014, kde jsou již obě možnosti katetrizační léčby ISR, tj. jak implantace vyšší generace DES, tak dilatace DCB, zařazeny na stejné úrovni doporučení a jsou léčbou volby (třída doporučení I, úroveň důkazů A). Přitom ještě v předchozích Doporučených postupech ESC z roku 2010 mělo použití DCB oproti implantaci DES v léčbě ISR nižší třídu doporučení jen IIa (22,81). V tomto kontextu je nutno zdůraznit, že náš prospektivní registr byl zahájen na podzim roku 2009, tedy v době, kdy použití DCB v terapii ISR ještě ani zdaleka nemělo tak jasnou indikaci, jakou má od roku 2014, kdy jednak byl dle původního plánu dokončen náš 5-letý registr, ale také došlo k vydání aktuálně platných guidelines ESC. Na trhu je nyní k dispozici několik DCB, všechny s obsahem paklitaxelu, ale s rozdílnou koncentrací léku na jednotku plochy a také různými technologiemi fixace/uvolnění

antiproliferativního léku na/z povrchu balonku, což se výsledně projevuje potenciálně rozdílnou efektivitou jednotlivých DCB. Proto i na základě citovaných guidelines ESC nelze použití DCB považovat za „efekt třídy“, ale je třeba při volbě konkrétního DCB zohlednit jeho studiem ověřenou účinnost, která je ze současných DCB jednoznačně na straně balonku SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo). Jestliže víme, že DES uvolňující sirolimus nebo jeho deriváty mají ve srovnání s paclitaxelovými DES poněkud lepší dlouhodobé výsledky, pak lze hypoteticky usuzovat, že by sirolimový DCB mohl být v léčbě ISR ještě účinnější než stávající paclitaxelové DCB. Proto bude jistě zajímavé vyčkat výsledků probíhající studie MAGIC-TOUCH, která zhodnotí účinnost nového sirolimového DCB v léčbě ISR.

2.5 Závěr

Angiografická diagnostika a intervenční léčba ISR představují pouze relativně malou část spektra pacientů vyšetřovaných na našem katetrizačním pracovišti. Nicméně při velkém počtu celosvětově prováděných koronárních intervencí s implantacemi stentů se rozhodně nejedná o zanedbatelný problém. ISR rozhodně není tak benigním nálezem, jak se dříve soudilo, což potvrzuje i tato práce, kdy se téměř polovina (47 %) klinických ISR manifestovala akutním koronárním syndromem bez ST elevací. Navíc ale, i přes velké medicínsko-technologické pokroky, dosud není ani léčba ISR zcela uspokojivě vyřešena. Teprve nedávno se jedním ze dvou nejúčinnějších, ne-li pak dokonce nejúčinnějším intervenčně-kardiologickým „nástrojem“ v léčbě ISR stalo použití drug coated balonku. Jedná se o novou technologii na poli koronárních intervencí, jejíž podstatou je, bez nutnosti implantace dalšího potenciálně dráždivého kovového materiálu (stentu), dopravit do cílové léze (ISR) antiproliferativně působící lékový film s cílem optimalizovat lokální hojení tepny neointimou.

Na našem katetrizačním pracovišti (I. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc) jsme používali a dosud používáme k léčbě ISR pouze jeden konkrétní typ DCB, a to SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo), se kterým máme léta velmi dobrou klinickou zkušenost. Navíc, z na trhu dostupných DCB, má v současnosti použití právě tohoto DCB největší oporu nejen ve studijních datech, ale i v oficiálních doporučených postupech ESC.

Prospektivní 5-letý „real-life“ registr s koronarografickými kontrolami potvrzuje naprostou bezpečnost a velmi příznivé výsledky použití dedikovaného drug coated balonku SeQuent® Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) v řešení klinických in-stent restenóz. V registru jsme zaznamenali nízký výskyt opětovné restenózy po DCB proceduře jen 8,2 % při dominantním zastoupení lézí typu BMS-ISR v souboru. Tyto výsledky plně korelují s nedávno publikovanými údaji z randomizovaných studií a metaanalýz (86-97).

Souhrn

Ve 2. dekádě 21. století jsou perkutánní koronární intervence (PCI) již plně etablovaným standardem léčby akutních i chronických forem ischemické choroby srdeční. Původní prostá balonková angioplastika (POBA) neměla dobré krátkodobé ani dlouhodobé výsledky a byla nahrazena implantací koronárních stentů. PCI je dnes téměř synonymem pro implantaci koronárního stentu, protože v rozvinutých zemích je v současnosti přibližně 95 % všech PCI finalizováno implantací některého ze 3 základních typů stentů: „holých“ kovových stentů (BMS - bare metal stents), lékem potahovaných stentů (DES - drug eluting stents) nebo plně biodegradabilních DES (BVS - bioresorbable vascular scaffolds). Hojení každého stentu je ale spojeno i s určitým rizikem vzniku trombózy stentu a in-stent restenózy.

In-stent restenóza (ISR) je způsobena hyperproliferačí neointimy v oblasti stentu a vzniká nejčastěji do 6 měsíců po implantaci. Pro praktické účely rozlišujeme:

1. angiografickou ISR, tj. stenózu $\geq 50\%$ ve srovnání s referenčním úsekem tepny, dělí se na 4 typy:
 - typ I. - fokální ISR (délka ISR $< 10\text{mm}$),
 - typ II. - difuzní ISR (délka ISR $\geq 10\text{mm}$),
 - typ III. - proliferativní ISR (typ II. + restenóza pokračující i mimo stent),
 - typ IV. - okluzivní ISR (uzávěr stentu)
2. klinickou ISR, což je vlastně angiografická ISR s průkazem ischemie (němá ischemie, stabilní AP, akutní koronární syndromy). Je prokázáno, že až polovina angiografických ISR zůstává klinicky asymptomatická.

Riziko vzniku ISR lze výrazně ovlivnit volbou typu stentu při PCI. V neselektovaných populacích pacientů lze očekávat při použití moderních BMS výskyt angiografické ISR 20-30 %, ale u moderních vyšších generací DES je toto riziko sníženo na 5-12 %. Z tohoto důvodu je tzv. penetrace DES (tj. podíl implantovaných DES z celkového počtu implantovaných stentů na daném pracovišti) dle odborných názorů považována za optimální při dosažení hodnoty nad 80 %. V ČR však hlavně díky rozdílným lokálně-ekonomickým faktorům stále ještě většina katetizačních center této optimální úrovně penetrace DES nedosahuje, i když je každoročně patrný pozitivní trend.

Absolutně účinná léčba ISR není dosud známa. Současná intervenční kardiologie však nabízí dvě vysoce účinné možnosti léčby ISR: buď implantaci DES vyšší generace nebo provedení balonkové angioplastiky s použitím tzv. lékem potahovaného balonku (drug coated balloon -

DCB). DCB představuje technologicky nejnovější možnost intervenční léčby ISR. První pozitivní výsledky pocházejí z menších randomizovaných prospektivních studií publikovaných v letech 2006-2007. S narůstajícími poznatky o efektivitě v léčbě ISR se DCB objevily poprvé v roce 2010 v oficiálních Doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro revaskularizaci myokardu v třídě doporučení IIa (moderní DES měly třídu doporučení I). Dnes již ale na základě množství validních studijních dat víme, že použití DCB v léčbě ISR má výrazně lepší výsledky než implantace DES 1. generace a účinnost minimálně srovnatelnou s použitím moderních DES. To se také odráží v inovovaných Doporučených postupech ESC z roku 2014, kdy se použití DCB v této indikaci posunulo do nejvyšší třídy doporučení I, tj. stejně jako u DES. Principem DCB procedury je do cílové léze dopravit a „otisknout“ na vnitřní stěnu tepny, resp. původního stentu, souvislý lékový film s obsahem antiproliferativního léku paklitaxelu, který se pak z tohoto filmu postupně uvolňuje po dobu přibližně 3 měsíců a tím je dosaženo lokální optimalizace tvorby neointimy. DCB má v řešení ISR některé potenciální výhody oproti implantaci DES: jednak větší množství antiproliferativního léku na jednotku plochy tepny a navíc teoreticky snížíme riziko opětovné restenózy tím, že se vyhneme zavedení dalšího kovového materiálu do cílové léze.

Cílem našeho 5-letého prospektivního „real-life“ registru bylo zhodnocení bezpečnosti a efektivity dedikovaného DCB SeQuent[®] Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) v řešení klinických in-stent restenóz. Registr byl zahájen koncem roku 2009, tj. v době, kdy použití DCB v této indikaci mělo dle publikovaných prací sice slibné výsledky, ale dosud se rozhodně nejednalo o léčbu volby a v tehdejších Doporučených postupech ESC nebyl DCB vůbec zmiňován (poprvé se v nich objevuje až v r. 2010 - blíže viz výše). Zařazování pacientů do registru probíhalo až do roku 2014 a bylo zařazeno celkem 101 pacientů se 122 klinickými in-stent restenózami. Většina probandů (72,3 %) byly muži, průměrného věku 66 roků, třetina souboru byly pacienti s diabetes mellitus a necelých 9 % pacientů mělo chronickou renální insuficienci/selhání. Naprostá většina ISR byly restenózy v holých kovových stentech (BMS-ISR), pouze 9x se jednalo o restenózu vzniklou v DES (7,4 % všech ISR) a 1x restenózu v koronárním stentgraftu (0,8 % všech ISR). Všechny ISR byly úspěšně řešeny dilatací DCB s optimálním angiografickým výsledkem. Kontrolní koronarografie pak byla provedena průměrně za 7 měsíců (min. 6 - max. 14 měsíců) po iniciální DCB proceduře, kdy za opětovnou re-restenózu (reISR) byl považován angiografický nález stenózy > 50 % v místě iniciální DCB procedury. V 7 případech angiograficky

hraničního nálezu (reISR 40-50 %) bylo ještě doplněno měření frakční průtokové rezervy (FFR): 3x s pozitivním výsledkem ($FFR \leq 0,80$) a 4x s negativním výsledkem ($FFR > 0,80$). Hlavním sledovaným parametrem byl celkový výskyt významné reISR a byl prokázán v 10 ze 122 původních ISR léčených DCB, což znamená 8,2 %. Nebyla prokázána statisticky signifikantní závislost výskytu reISR na věku pacientů, pohlaví, indikaci DCB, typu stentu, medikaci statiny, šířce a délce stentovaného úseku a ani šířce nebo délce použitého DCB. Ve skupině s opětovnou reISR bylo prakticky dvojnásobně vyšší poměrné zastoupení diabetiků než ve skupině bez opětovné reISR (60 % vs. 31 %), ale vzhledem k malému absolutnímu výskytu reISR ani tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p 0,084$). U všech 9 pacientů (s 9 ISR) s chronickou renální insuficiencí se opětovná reISR nevyskytla. V hodnocení registru jsou zahrnuty i 3 restenózy v BMS v žilních bypassech a 1 restenóza vzniklá v koronárních stentgraftu. Všechny tyto 4 léze byly úspěšně, tj. bez opětovné reISR, řešeny dilatací DCB. 91 % všech katetrizací (iniciální DCB procedura, kontrolní koronarografie) bylo provedeno radiálním přístupem a nebyla zaznamenána žádná významná periprocedurální komplikace ve smyslu kardiovaskulární příhody nebo krvácení. Ze všech 10 pacientů s nálezem opětovné reISR po DCB proceduře bylo u 5 pacientů dále postupováno konzervativně, 3 pacientům byl implantován DES vyšší generace a 2 pacienti byli indikováni k elektivní kardiochirurgické revaskularizaci.

Závěrem je nutno zdůraznit, že ISR je, a zatím i nadále zůstane, v intervenčně-kardiologické praxi relativně častým jevem. Navíc ISR není tak benigní diagnózou, jak se dříve předpokládalo, neboť ve shodě s novějšími literárními údaji se i v našem souboru téměř polovina (47 % !) všech ISR klinicky projevila akutním koronárním syndromem. Provedený 5-letý prospektivní registr s angiografickými kontrolami prokazuje, že použití dedikovaného drug coated balonku SeQuent[®] Please (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) je zcela bezpečným a vysoce účinným intervenčním „nástrojem“ k řešení ISR, kdy byl v našem souboru prokázán výskyt významné opětovné restenózy po DCB proceduře jen 8,2 %. Tento příznivý výsledek je, i se zohledněním většinového podílu BMS-ISR v souboru, plně v souladu s recentními daty z randomizovaných studií, metaanalýz a s inovovaným Doporučeným postupem ESC pro revaskularizaci myokardu z roku 2014.

Summary

Percutaneous coronary interventions (PCI) are fully established standard of the treatment in both acute and chronic forms of a coronary artery disease (CAD) in the second decade of the 21st century. A plain old balloon angioplasty (POBA) did not have satisfactory neither short term nor long term outcomes and therefore was later replaced with a coronary stents implantation. PCI is now almost a synonym for coronary stent implantation. In developed countries is currently about 95 % of all PCI finalized with an implantation of one from three basic types of stents, including bare metal stents (BMS), drug eluting stents (DES) and fully biodegradable DES (called also BVS - bioresorbable vascular scaffolds). Yet healing of the stent is linked with two possible problems, a stent thrombosis and an in-stent restenosis.

In-stent restenosis (ISR) is caused by a neointimal hyperproliferation in the place of the stent and most frequently occurs up to 6 months after the stent implantation. For practical purposes is ISR divided into an angiographic ISR and a clinical ISR, which is the angiographic ISR with an evidence of ischemia (i.e. silent ischemia, stable angina, acute coronary syndromes). Angiographic ISR is defined as a stenosis $\geq 50\%$ compared to a reference portion of the artery and is divided into four types: type I- a Focal ISR (length ISR $< 10\text{mm}$, type II - a Diffusion ISR ($\geq 10\text{mm}$), type III- a Proliferative ISR (type II. + ISR which clearly occurs even outside of the stent), type IV - an Occlusive ISR (a closure of the stent).

The risk of ISR can be significantly influenced by the type of the stent during the PCI. In unselected population of patients can be expected, when using modern BMS, an incidence of angiographic ISR 20-30 %, but in newer-generation DES, this risk is reduced to 5-12 %. For this reason, penetration of DES (i.e. the proportion of the implanted DES of the total number of implanted stents at the workplace) according to expert opinion considered optimal when achieves the values above 80 %. In the Czech Republic, however, mainly due to different locally-economic factors the majority catheterization centers still do not reach the optimal level of DES-penetration, although there is visible a noticeable positive annual trend.

Absolutely effective treatment of ISR is not known yet. Current interventional cardiology, however, offers two highly effective treatment options of ISR, either newer-generation DES implantation or angioplasty using drug coated balloon (DCB). DCB technology represents the latest interventional treatment option of ISR. The first positive results came from smaller randomized prospective studies published in 2006-2007. Based on growing evidence about the effectiveness of DCB treatment appeared in 2010 class IIa recommendation for the ISR-

treatment in the official Guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC), while DES had at the time the class I recommendation. Nowadays, based on the amount of valid study data, it is known that the use of DCB in ISR therapy has significantly better results than the first-generation DES implantation and efficacy is at least comparable with the use of newer-generation DES. This was also reflected in the upgraded ESC Guidelines from 2014, when the use of DCB in this indication was equalized to newer-generation DES implantation and shifted into the top class I recommendation.

The principle of the DCB-procedure is to deliver and imprint into the target ISR-lesion a special healing film containing antiproliferative drug paclitaxel, which is then gradually released over a period of approximately up to 3 months and hereby is achieved a local optimization of neointima formation. DCB has potential advantages compared to solution of ISR implantation of DES, namely: not only the higher dose of antiproliferative drug on the unit of the arterial surface but also potential reduction of the risk of following restenosis as there is not introduced any other metal material into the target lesion.

The aim of our 5-year prospective real-life registry was to evaluate safety and efficacy of a dedicated DCB SeQuent[®] Please (B. Braun Melsungen, Melsungen, Germany) in the solution of clinical in-stent restenosis. The register was launched in late 2009. At the time, when the use of DCB in the treatment of ISR had, according to that time published works, promising results, but it still definitely was not a recommended standard therapy, and DCB was not in that time in ESC Guidelines mentioned at all (for the first time appeared there in 2010). An enrollment of the patients into the register proceeded until 2014 and there was together 101 patients with 122 clinical in-stent restenosis. Most of them (72.3 %) were men of average age 66 years; one third of the group were patients with diabetes mellitus and nearly 9 % of patients had chronic renal insufficiency or failure. The vast majority of ISRs were restenosis in bare metal stent (BMS-ISR) only nine of them were restenosis resulting in the DES (7.4 % of all ISRs) and one restenosis formed in coronary stentgraft (0.8 % of all ISRs). All ISRs were successfully solved with DCB dilatation with an optimal angiographic result. Control coronary angiography was then performed in average of 7 months (minimum 6, maximum 14 months) following the initial DCB procedure. For re-restenosis (reISR) was considered an angiographic finding of stenosis > 50 % at the point of the initial DCB procedure. In seven angiographically borderline cases (reISR 40-50 %) there was completed measurement of a fractional flow reserve (FFR): three times with positive results (FFR ≤ 0.80) and four times with negative ones (FFR > 0.80).

The primarily monitored parameter was an overall incidence of significant reISR. It was detected in 10 from 122 original ISR which were treated with DCB, which means 8.2 %. There was not proved an statistically significant dependence of reISR-occurrence with regard to the patients' age, sex, DCB indication, type of stent, statins medication, width and length of stented section and either the width or the length of used DCB. In the group with reISR there was practically two times higher proportional amount of patients with diabetes than in the group without reISR (60 % vs. 31 %), but with regard to low total occurrence of reISR not even this difference reached statistical significance (p 0,084). In all 9 patients (with 9 ISR) with chronic renal insufficiency there did not occur reISR. In the evaluation of the register there are included also 3 restenosis in BMS in venous grafts and 1 restenosis formed in a coronary stentgraft All these four lesions were successfully i.e. without re-reISR treated with DCB dilatation. 91 % of all catheterization (i.e initial DCB procedures and control angiography) were performed using a radial approach and there did not occur any major periprocedural complications in terms of cardiovascular events or bleeding. Of all 10 reISR-patients 5 patients were treated conservatively, 3 patients treated with a newer-generation DES implantation and 2 patients underwent a coronary artery bypass graft.

In conclusion must be emphasized that ISR is and will still remain a relatively frequent phenomenon in interventional cardiology-practice. Furthermore, the ISR is not so benign diagnosis, as was previously assumed. In conformity with newer published data, even in our group, nearly half (47 %!) of ISRs manifest clinically as an acute coronary syndrome. Performed 5-year prospective registry with angiographic controls shows that the use of the dedicated drug coated balloon SeQuent[®] Please (B. Braun Melsungen, Melsungen, Germany) is a completely safe and highly effective intervention "tool" for solution of the ISR, because in our cohort of patients was demonstrated incidence of reISR following DCB procedure only 8.2 %. Even when taken into consideration that BMS-ISR in the study cohort forms majority this positive result is in full compliance with recent data from randomized trials, meta-analyzes and the latest Guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology from 2014.

Seznam použitých zkratek

ACEI	- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACS	- arteria coronaria sinistra
AKS	- akutní koronární syndrom
AP	- angina pectoris
AR	- radiální tepna (a. radialis)
AS	- ateroskleróza
ASA	- kyselina acetylsalicylová
BMS	- „holý“ kovový stent
BVS	- plně biodegradabilní lékový stent
CABG	- aorto- koronární bypass
CCS	- Kanadská kardiologická společnost
CIN	- kontrastová nefropatie
CNS	- centrální nervový systém
CT	- počítačová tomografie
ČR	- Česká republika
DES	- lékem potahovaný stent
EKG	- elektrokardiogram
ELCA	- excimer-laserová koronární aterektomie
ESC	- Evropská kardiologická společnost
FFR	- frakční průtoková rezerva
HKK	- horní končetiny
HLP	- hyperlipidémie
ICHS	- ischemická choroba srdeční
IM	- infarkt myokardu
Inhibitor P2Y12	- inhibitor trombocytárních receptorů pro adenosin difosfát typu P2Y12
ISR	- in-stent restenóza
IVUS	- intravaskulární (intrakoronární) ultrazvuk
LBBB	- blokáda levého raménka Tawarova
LK	- levá komora srdeční
MRI	- magnetická rezonance
NAP	- nestabilní angina pectoris

NIRS	- blízká infračervená spektroskopie
NSTE-AKS	- akutní koronární syndrom bez elevací ST úseků
NSTEMI	- infarkt myokardu bez elevací ST úseků
OCT	- intrakoronární optická koherentní tomografie
PCI	- perkutánní koronární intervence
POBA	- prostá balonková angioplastika
QCA	- kvantitativní koronarografie
RAAS	- renin-angiotenzin-aldosteronový systém
reISR	- opětovná in-stent restenóza
reSKG	- rekoronarografie
RF	- rizikový faktor
RIA	- ramus interventricularis anterior
SKG	- selektivní koronarografie
SPECT myokardu	- radionuklidová diagnostická metoda
ST	- trombóza stentu
STE-AKS	- akutní koronární syndrom s elevacemi ST úseků
STEMI	- infarkt myokardu bez elevací ST úseků
USA	- Spojené státy americké
UZ	- ultrazvukové vyšetření

Literatura

1. Špinar J. Budeme umírat na infarkt myokardu i ve 21. století ? Med Pro Praxi 2007; 4(11).
2. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks, WHO, Geneva, 2009, WHO/Europe, European HFA Database.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Task Force Members. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Joint ESC Guidelines, European Heart Journal 2012;33:1635-1701.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association Circulation. 2015;131:e29-322, Erratum in: Circulation. 2015;131:e535.
5. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA, Atherosclerosis 2010; 211:676-681.
6. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008, Journal of Hypertension 2010;28:2196-2203.
7. Aschermann M, Widimský P, Veselka J, Linhart A, Krupička J, Petrášek J. Kardiologie. Praha: Galen 2004. ISBN 80-7262-290-0. Str. 597.
8. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease ? N Engl J Med 1999; 340:115-125.
9. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. Circulation 2002;105:2-4.
10. Vrablík M, Janotová M, Motyková E, Prusíková M. Endoteliální dysfunkce - první stadium aterosklerózy. Med Pro Praxi 2011;8:119-122.
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-74.
12. Glagov S, Wisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987; 316:1371-1375.
13. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis 1981;40:1-52.

14. Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus 2009. ISBN 978-80-87009-58-1. Str. 48-49.
15. Kannel WB, McGee DL, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;74:46-51.
16. Kannel WB. CHD risk factors: a Framingham study update. *Hosp Pract* 1990;25:119-127.
17. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
18. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503-1516.
19. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al. The effect of age on clinical out-comes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810-819.
20. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-2840.
21. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267.
22. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
23. Falcone C, De Servi S, Poma E, et al. Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1175-1180.
24. Lotan C, Lokovitsky L, Gilon D, et al. Silent myocardial ischemia during exercise testing: does it indicate a different angiographic and prognostic syndrome? *Cardiology* 1994;85:407-414.
25. Vojáček J, Bultas J. *Němá ischémie myokardu*. Praha: Grada Publishing 1994.
26. Pepine CJ, Tammini H, Lambert CJ. Prinzmetal's angina (variant angina). *Heart Dis Stroke* 1992;1:281-290.

27. Nakao K, Ohgushi M, Zoshimura M et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997;80:545-549.
28. Sovová E, Marek D, Škvařilová M, et al. Echokardiografický hyperventilační test u pacientů s negativní koronarografií. *Vnitř Lék* 2001;47:156-160.
29. Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al. Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. *Clin Cardiol* 2015;38(7):430-438.
30. Khatri S, Webb JG, Carere RG, et al. Stenting for coronary artery spasm. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56(1):16-20.
31. Chu G, Zhang G, Zhang Z, et al. Clinical outcome of coronary stenting in patients with variant angina refractory to medical treatment: a consecutive single-center analysis. *Med Princ Pract*. 2013;22:583-587.
32. Prinzmetal M, Kenamer R, Merlis R., et al. Variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959;27:375-382.
33. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. *Clin Cardiol* 1998;21:243-246.
34. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med* 1997;36:760-765.
35. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.
36. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanism of angina pectoris in syndrome X. *Am J Coll Cardiol* 1991;17:499-506.
37. Kaski JC, Valenzuela-Garcia LF. Therapeutic options for management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;22:283-293.
38. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-414.
39. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-150.
40. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. CM et al for the c7E3 FAB Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-1629.
41. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, et al. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997;96(8):2578-2585.

42. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-2567.
43. Toušek P, Červinka P, Toušek F, et al. Registr akutních koronárních syndromů- registr CZECH-3. Ústní sdělení - lékařské, XXIV. výroční sjezd ČKS, 15.-18. květen 2016, Brno.
44. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-427.
45. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation* 1992;85: Suppl. I.19-24.
46. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. 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.
47. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
48. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-1419.
49. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27(7):779-788.
50. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129:146-172.
51. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull* 2013;106:193-211.
52. Fabián J, Belán A, Veselá M. Perkutánní transluminální koronární angioplastika. Metoda, mechanismy působení a indikace. *Čas Lék Čes* 1983;122:513-517.
53. Gottsauner-Wolf M, Sochor H, Moertl D, et al. Assessing coronary stenosis. Quantitative coronary angiography versus visual estimation from cine-film or pharmacological stress perfusion images. *Eur Heart J* 1996;17(8):1167-74.
54. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation* 2013;127(17):1793-800.

55. Anderson RD, Pepine CJ. Coronary angiography: is it time to reassess? *Circulation* 2013;127(17):1760-2.
56. Jiangping S, Zhe Z, Wei W, et al. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography: a head-to-head comparison with pathological coronary artery anatomy. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(3):262-8.
57. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24(2):75-83.
58. Kočka V. The coronary angiography - An old-timer in great shape. *Cor Vasa* 2015;57: e419-e424.
59. Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, et al. Radial Artery Occlusion After Transradial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1).
Review
60. Štípal R, Ošťanský J, Richter D, et al. Radiační zátěž katetrizujícího při koronarografii a koronární intervenci: srovnání levostranného radiálního a femorálního přístupu. *Cor Vasa* 2011;53:318-321.
61. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;337:1409-1420.
62. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2481-9.
63. Andrade PB, Mattos LA, Rinaldi FS, et al. Comparison of a vascular closure device versus the radial approach to reduce access site complications in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: The angio-seal versus the radial approach in acute coronary syndrome trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016.doi: 10.1002/ccd.26689. Epub ahead of print.
64. Kovárník T, Horák J, Šonka M. Intravaskulární ultrazvuk. *Interv Akut Kardiol* 2011; 10(Suppl. D):15-20.
65. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.

66. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1853-60.
67. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. Fame 2 Trial Investigators. *N Engl J Med* 2014;371(13):1208-17.
68. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392-1402.
69. Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, et al. Baseline Instantaneous Wave-Free Ratio as a Pressure-Only Estimation of Underlying Coronary Flow Reserve: Results of the JUSTIFY-CFR Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:492-502.
70. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320-31. Review.
71. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
72. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
73. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
74. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
75. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
76. Morice MC, Colombo A, Meier B. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895-904.
77. Windecker S, Serruys PW, Wandel S. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372:1163-1173.

78. Zahn R, Hamm CW, Schneider S. Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). *Am J Cardiol* 2005;95:1302-1308.
79. Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008;118:1817-1827.
80. Cassese S, Byrne RA, Tada T., et al; Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10,004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100:153-159.
81. Authors/Task Force members, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. 2010 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
82. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-171.
83. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2710-2716.
84. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-2160.
85. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-623.
86. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323-330.
87. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter vs. paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-2994.

88. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1377-1382.
89. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. A. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR- DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461-467.
90. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;99:327-333.
91. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:23-33.
92. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon vs. everolimus- eluting stent in patients with bare- metal stent in-stent r restenosis: the RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1378-1386.
93. Habara S, Kadota K, Kanazawa T, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice. *EuroIntervention* 2016;11:1098-1105.
94. Almalla M, Schröder J, Pross V, Marx N, Hoffmann R. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:881-887.
95. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;386:655-664.
96. Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015;351:h5392.
97. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2659-2673.
98. Triky a doznání 2016. Intervenční workshop. Špindlerův mlýn 26.-28.1. 2016.
99. Národní registr kardiovaskulárních intervencí, Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky.

Přehled publikací

Publikace související s disertační prací:

1. **Richter D**, Sluka M, Vindiš D, et al. Intervenční léčba in-stent restenóz dedikovanými „drug coated“ balonky SeQuent[®] Please (B. Braun Melsungen AG) - 5letý prospektivní registr s koronarografickými kontrolami. *Interv Akut Kardiol* 2016;15(3):114-118.
2. **Richter D**, Sluka M, Vindis D, et al. Symptomatic in-stent restenosis due to complete stent fracture treated with drug coated balloon. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64:707-709. *Impact factor 0.752*
3. **Richter D**, Ostřanský J, Sluka M, et al. Spontánní disekce koronárních tepen. *Interv Akut Kardiol* 2010; 9:294-297.
4. Štípal R, Ostřanský J, **Richter D**, et al. Radiační zátěž katetrizujícího při koronarografii a koronární intervenci: srovnání levostranného radiálního a femorálního přístupu. *Cor Vasa* 2011;53:318-321.
5. **Richter D**. Autor kapitoly č. 8.8.3 s názvem Levostranná katetrizace v knize *Interní propedeutika* (M. Táborský a kol.), vydáno srpen 2014, nakladatelství Mladá fronta
6. **Richter D**. Kongresová prezentace s abstraktem na EuroPCR v Paříži, 22.5.2013, ústní sdělení : Everything is possible during PCI on calcified bifurcation lesion.
7. **Richter D**. Kongresová prezentace s abstraktem na XIX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v Brně 2.5.2011, ústní sdělení: Řešení problematiky in-stent restenóz použitím dedikovaných drug eluting balonků - vlastní zkušenosti.
8. **Richter D**. Kongresová prezentace s abstraktem: Novinky v kardiologii pro praxi, Olomouc 24.1.2013, ústní sdělení: Novinky v katetrizační léčbě akutních koronárních syndromů.

Ostatní publikace:

1. Táborský M, **Richter D**, Tonar Z, et al. Analysis of early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation in sheep: comparison of the safety and effectiveness between single-point and multiple-

- point ablation catheters. *Physiological Research* (přijato k tisku 7. 2. 2017). *Impact factor 1.643*
2. Václavík J, Tábořský M, **Richter D**. Unilateral catheter-based renal sympathetic denervation in resistant arterial hypertension shows no blood pressure-lowering effect. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35:192-4. *Impact factor 1.456*
 3. Tábořský M, Fedorco M, Skála T, Kociánová E, Pastucha D, **Richter D**, Petřková J, Di Gregorio F, Barbetta A, Václavík J. Acute effects of right ventricular pacing on cardiac haemodynamics and transvalvular impedance. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158:569-76. *Impact factor 1.661*
 4. **Richter D**, Hutýra M, Lukl J, et al. Ojedinělá komplikace při pokusu o zavedení dočasné kardiostimulace. *Vnitř Lék* 2007;53:729-732.
 5. Sluka M, Ošťanský J, **Richter D**, et al. Paradoxní embolizace do koronárních tepen - neobvyklá příčina akutního infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2011;53:385-388.
 6. Ošťanský J, Sluka M, **Richter D**, et al. Naše zkušenosti s perkutánní implantací aortální chlopně (TAVI). *Cor Vasa* 2011;53:322-327.
 7. Štípal R, Ošťanský J, **Richter D**, et al. Integrity - nová sinusiodní technologie koronárního stentu. *Interv Akut Kardiol* 2012;11:183-186.
 8. **Richter D**. Současnost a budoucnost intervenční kardiologie. *Kardiologie 3. tisíciletí. Vzdělávací materiál pro účastníky projektu Od fyziologie k medicíně - integrace vědy, výzkumu, odborného vzdělávání a praxe CZ.1.07/2.3.00/09.0219. Univerzita Palackého v Olomouci 2011:s.42-49.ISBN 978-80-244-2937-3.*
 9. **Richter D**. Kongresová prezentace s abstraktem na XXI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v Brně 5.5.2013, poster: Akutní trombóza renální tepny jako vzácná komplikace radiofrekvenční renální denervace.