

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Disertační práce

Praha, 2024

MUDr. Viktor Klančík

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Disertační práce



Dlouhodobý kardiovaskulární osud pacientů po akutním infarktu myokardu s elevacemi
ST úseku

Long-term cardiovascular outcome in patients after acute ST-segment elevations
myocardial infarction

Školitel: doc. MUDr. Viktor Kočka, Ph.D., FESC

Prohlášení:

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

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

V Praze, 17.02.2024

MUDr. Viktor Klančík

Podpis.....

Identifikační záznam:

KLANČÍK, Viktor. *Dlouhodobý kardiovaskulární osud pacientů po akutním infarktu myokardu s elevacemi ST úseku. [Long-term cardiovascular outcome in patients after acute ST-segment elevations myocardial infarction]*. Praha, 2024. Počet stran 115, počet příloh 3. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, III. interní-kardiologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a Nemocnice České Budějovice, a.s..

Školitel: doc. MUDr. Viktor KOČKA, Ph.D., FESC

Klíčová slova: Dlouhodobý, kardiovaskulární, osud, STEMI, primární perkutánní koronární intervence, prediktivní model

Key words: Long-term, cardiovascular, outcome, STEMI, primary percutaneous coronary intervention, predictive model

Poděkování

Chtěl bych tímto poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Viktorovi Kočkovi, Ph.D., FESC za rozsáhlé metodické vedení, vysokou míru trpělivosti a cenné rady v průběhu celého studia.

Též bych chtěl vyjádřit své poděkování všem lékařům a dalším zdravotníkům, kteří se podíleli na péči o pacienty, kteří byli předmětem tohoto výzkumu.

V neposlední řadě děkuji své rodině za veškerou podporu během mého studia, neboť její podpora byla klíčová v dosažení mých cílů.

Zkratky

ASKVO – aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění

BMS – metalický stent

CathLab – katetrizační laboratoř

cTn – srdeční troponin

DALYs – roky života vážené disabilitou

DAPT – duální antiagregační terapie

DES – lékový stent

EKG – elektrokardiogram

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě

ICHS – ischemická choroba srdeční

KM – kardiovaskulární mortalita

KVO – kardiovaskulární onemocnění

LDL – lipoproteiny o nízké hustotě

LV EF – ejekční frakce levé komory

MKN-10 – mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů

NSTEMI – infarkt myokardu bez elevací ST úseku

PCI – perkutánní koronární intervence

pPCI – primární perkutánní koronární intervence

STEMI – infarkt myokardu s elevacemi ST úseku

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

YLDS – roky života ztracené disabilitou

YLLs – roky života ztracené předčasným úmrtím

Abstrakt

Úvod: Dlouhodobý kardiovaskulární osud pacientů, delší než 5 let, po primární perkutánní koronární intervenci (pPCI) pro infarkt myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) není dosud rozsáhle popsán. V současné době nejsou běžně dostupné prediktivní modely pro stratifikaci rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality (KM) u této skupiny pacientů.

Cíle: Zhodnotit dlouhodobou celkovou mortalitu a KM ve skupině pacientů po pPCI pro STEMI. Identifikovat rizikové faktory pro dlouhodobou KM. Sestavit prediktivní model ke stratifikaci rizika dlouhodobé KM.

Metodika: Byla provedena akademická, retrospektivní, dvoucentrická studie zahrnující pacienty, kteří prodělali pPCI pro akutní STEMI v Kardiocentru Nemocnice České Budějovice, a.s. a Kardiocentru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy mezi březnem 2008 a prosince 2019. Populační data byla získána z prospektivních registrů vytvářených během iniciální hospitalizace. Mortalitní data byla extrahována z Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku České republiky

Výsledky: Do studie bylo zahrnuto 5263 pacientů, kteří byli léčeni pomocí pPCI pro STEMI. Bylo zjištěno, že KM byla zodpovědná celkem za 65% úmrtí. Medián sledování byl 5,1 let. Na základě multivariantní analýzy byly identifikovány nezávislé prediktory pro dlouhodobou KM – věk, anamnéza diabetu mellitu, anamnéza srdečního selhání, anamnéza renální insuficience, třída Killip před pPCI a úspěšnost pPCI. Na základě získaných dat byl sestaven prediktivní model pro dlouhodobou KM s dobrou diskriminační hodnotou (C-statistic = 0,836).

Závěr: Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou dlouhodobé mortality u pacientů po pPCI pro akutní STEMI v České republice. Ke stratifikaci rizika dlouhodobé KM byl sestaven prediktivní model. Stratifikace rizika dlouhodobé KM může vést k optimalizaci sekundárně preventivní terapie s následným zlepšením morbidity, mortality a redukcí socioekonomických konsekvencí u pacientů po pPCI pro STEMI.

Abstract

Background: The long-term cardiovascular outcome in patients, longer than 5 years, after primary percutaneous coronary intervention (pPCI) for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) has not been extensively described yet. The predictive model for risk stratification of long-term cardiovascular mortality (CM) in this group of patients is not routinely available.

Endpoints: To assess long-term overall mortality and CM in a group of patients after pPCI for STEMI. To identify risk factors for long-term CM. To build a predictive model to stratify the risk of long-term CM.

Methods: An academic, retrospective, two-center study was conducted including patients who underwent pPCI for acute STEMI at the Cardiocenter of Hospital Ceske Budejovice and the Cardiocenter of the University Hospital of Kralovske Vinohrady and the Third Faculty of Medicine of the Charles University between March 2008 and December 2019. Population data were obtained from prospective local registers created during the initial hospitalization. Mortality data were extracted from the Institute for Health Information and Statistics of the Czech Republic.

Results: The study included 5263 patients who were treated with pPCI for STEMI. CM was found to be responsible for a total of 65% of deaths. The median of the follow-up was 5.1 years. Based on multivariate analysis, independent predictors for long-term CM were identified as – age, history of diabetes mellitus, history of heart failure, history of renal insufficiency, Killip class before pPCI and pPCI success. Based on the obtained data, a predictive model for long-term CM with a good discriminative value (C-statistic = 0.836) was built.

Conclusion: Cardiovascular diseases are the most common cause of long-term mortality in patients after pPCI for acute STEMI in the Czech Republic. A predictive model was built to stratify the risk of long-term CM. Risk stratification of long-term CM may lead to optimization of secondary preventive therapy with consequent improvement in morbidity, mortality, and reduction of socioeconomic consequences in patients after pPCI for STEMI.

Obsah

1.	Úvod do problematiky	13
1.1	Definice infarktu myokardu s elevacemi ST úseku	14
1.2	Patofyziologie	17
1.2.1	Patofyziologie aterosklerózy.....	17
1.2.2	Patofyziologie infarktu myokardu	22
1.3	Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění.....	26
1.3.1	Epidemiologie ischemické choroby srdeční	27
1.3.2	Epidemiologie akutních koronárních syndromů.....	29
1.3.2.1	Časná mortalita na STEMI	31
1.3.2.2	Dlouhodobá mortalita na STEMI	32
1.4	Rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění.....	33
1.4.1	Hlavní modifikovatelné rizikové faktory	33
1.4.2	Hlavní nemodifikovatelné rizikové faktory	36
1.4.3	Hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v primární prevenci	36
1.4.4	Hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v sekundární prevenci po infarktu myokardu s elevacemi ST úseku	38
1.5	Terapie infarktu myokardu s elevacemi ST úseku.....	38
1.5.1	Primární perkutánní koronární intervence	39
1.5.1.1	Indikace k primární perkutánní koronární intervenci	40
1.5.1.2	Možnosti primární perkutánní koronární intervence	40
1.5.2	Trombolytická terapie.....	44
2.	Vlastní vědecká práce	46
2.1	Hypotéza a cíle vědecké práce.....	46
2.2	Metodika	47
2.3	Analyzovaná populace	48

2.4	Statistická analýza.....	49
2.5	Základní charakteristika populace	50
2.6	Dosažené výsledky	52
2.6.1	Dlouhodobá celková mortalita.....	52
2.6.2	Dlouhodobá kardiovaskulární mortalita	53
2.6.3	Univariální prediktory.....	56
2.6.4	Multivariální prediktory.....	61
2.6.5	Landmark analýza.....	62
2.6.6	Prediktivní model.....	66
3.	Limitace	69
4.	Diskuze	71
5.	Závěr	76
6.	Seznam použité literatury	77
7.	Přílohy.....	92
7.1	Příloha I.....	93
7.2	Příloha II	98
7.3	Příloha III.....	105

1. Úvod do problematiky

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou celosvětové mortality [1]. Prevalence těchto onemocnění se v posledních třech dekáдах téměř zdvojnásobila, zatímco nárůst mortality na kardiovaskulární onemocnění byl přibližně padesátiprocentní [2].

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejvýznamnější příčinou morbidit a mortality ve vyspělých zemích, přičemž akutní infarkt myokardu je nejčastější první manifestací této choroby [3][4]. S ohledem na rozsáhlé socioekonomické konsekvence vysoké prevalence ICHS, je od poloviny 20. století kladen důraz na výzkum rizikových faktorů pro ICHS a vývoj terapeutických metod. V souvislosti s tím dochází i k rozvoji primárně a sekundárně preventivní péče.

Zásadním milníkem výzkumu kardiovaskulárních onemocnění bylo zahájení Framinghamské studie, na jejímž podkladě byly poprvé identifikovány rizikové faktory pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění [5].

V důsledku postupného rozvoje terapeutických možností došlo zejména v posledních desetiletích za zásadního přispění miniinvazivních intervenčních metod k výraznému poklesu mortality na akutní koronární syndromy ve vyspělých zemích. Významný pokles v mortalitě byl pozorován zejména u pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST úseku (STEMI) léčených pomocí primární perkutánní koronární intervence (pPCI) oproti pacientům podstupujícím farmakologickou trombolytickou terapii [6]. S ohledem na hustou síť kardiocenter terciární péče, je terapií volby pro STEMI v České republice

pPCI. Zastoupení trombolytické terapie je zcela minoritní a indikované pouze v ojedinělých případech.

V současné době se díky výše zmíněnému progresivnímu přístupu nemocniční mortalita na STEMI v České republice pohybuje v rozmezí 6,1% až 8,6% a 30denní mortalita okolo 7,2% [7][8].

Data o dlouhodobém osudu pacientů po STEMI delším než 5 let jsou však dostupná pouze omezeně nejen v České republice, ale i ve světě. Dosud bylo publikováno pouze několik studií týkajících se dlouhodobého kardiovaskulárního osudu pacientů po pPCI pro STEMI.

Identifikace rizikových faktorů pro nežádoucí dlouhodobý kardiovaskulární osud pacientů po pPCI pro STEMI je zásadní pro optimální sekundárně preventivní terapii.

S ohledem na strukturu sekundárně preventivní péče v České republice, narůstající prevalenci pacientů s ICHS a nové terapeutické možnosti je důležité zhodnotit dlouhodobý kardiovaskulární osud pacientů po pPCI pro STEMI v této populaci a identifikovat rizikové faktory pro dlouhodobý nežádoucí kardiovaskulární osud. Výsledky tohoto výzkumu by mohly přispět k cílenější a efektivnější sekundárně preventivní terapii pacientů po STEMI, jejímž důsledkem by mohlo být zlepšení prognózy pacientů a redukce nepříznivých socioekonomických konsekvencí.

1.1 Definice infarktu myokardu s elevacemi ST úseku

Akutní infarkt myokardu je na základě čtvrté univerzální definice infarktu myokardu definován jako myokardiální poškození s klinickými projevy myokardiální ischemie.

Myokardiální poškození je definováno jako laboratorní detekce vzestupu a/nebo poklesu srdečního troponinu (cTn) alespoň jednou hodnotou nad 99. percentil horní referenční meze. Současně musí být přítomna nejméně jedna z následujících známek myokardiální ischemie:

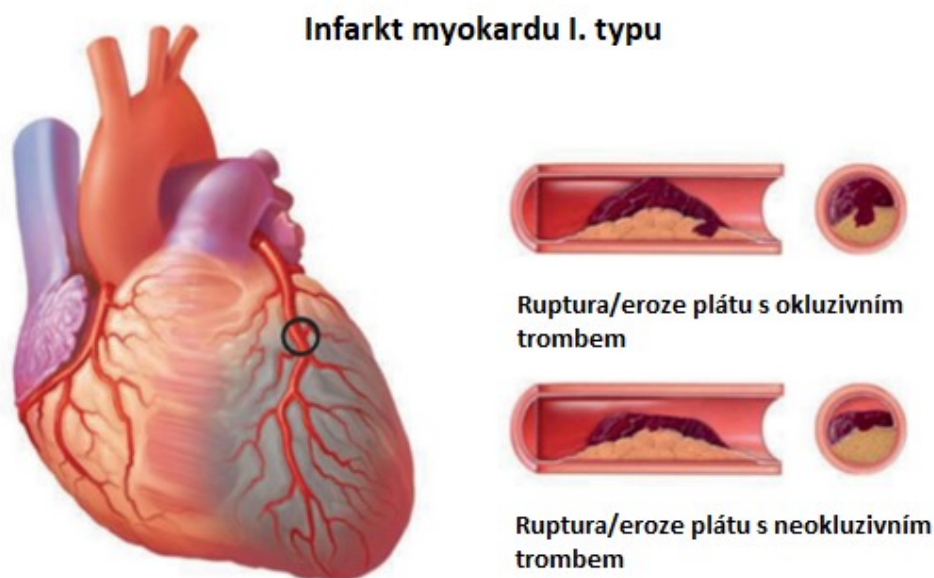
1. Klinické příznaky myokardiální ischemie
2. Nové ischemické změny na elektrokardiogramu (EKG)
3. Rozvoj patologických kmitů Q
4. Zobrazovacími metodami prokázaná nová ztráta viabilního myokardu nebo nová porucha kinetiky odpovídající ischemické etiologii
5. Identifikace koronárního trombu při angiografii, nebo pitvě [9]

Na základě čtvrté univerzální definice je infarkt myokardu dělen na 5 typů.

Typ 1 je asociován s ischemickou chorobou srdeční na podkladě ruptury aterosklerotického plátu vedoucí k parciální či totální okluzi lumen koronární tepny.

Obrázek 1.

Typ 2 vzniká při nepoměru mezi požadavky myokardiální tkáně na kyslík a jeho dodávkami koronárními tepnami. Tento typ infarktu myokardu vzniká u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční při náhlém navýšení požadavků myokardiální tkáně na dodávky kyslíku v důsledku působení stresoru, například tachyarytmie. Těž může vzniknout při stabilních požadavcích myokardiální tkáně na zásobení kyslíkem při poklesu vazebné kapacity krve pro kyslík. Příkladem je signifikantní pokles hemoglobinu.



Obrázek 1. Infarkt myokardu – typ 1. Upraveno z [9].

Typ 3 je definován jako náhlá srdeční smrt u pacientů prezentujících se symptomy myokardiální ischemie, u kterých dojde k úmrtí dříve, než je infarkt myokardu prokázán laboratorními metodami.

Typ 4 je asociován s výkonem na koronárních tepnách. Dělí se na následující podtypy.

- a. Infarkt myokardu asociovaný s perkutánní koronární intervencí
- b. Infarkt myokardu asociovaný s trombózou stentu
- c. Infarkt myokardu asociovaný s restenózou ve stentu

Typ 5 je definován jako infarkt myokardu asociovaný s kardiochirurgickým řešením ischemické choroby srdeční pomocí aortokoronárního bypassu [9].

Infarkt myokardu s elevacemi ST úseku je definován jako elevace ST úseku (nebo ekvivalent elevace ST úseku) alespoň ve 2 sousedních svodech za současného splnění

kritérií pro akutní infarkt myokardu [10]. Za elevaci ST úseku na EKG je považována elevace $> 2,5\text{mm}$ u mužů pod 40 let, $\geq 2\text{ mm}$ u mužů nad 40 let, nebo $> 1,5\text{ mm}$ u žen ve svodech V2-V3 a/nebo v ostatních svodech $\geq 1\text{mm}$ (v případě absence hypertrofie levé komory srdeční nebo blokády levého raménka Tawarova) [11]. S ohledem na nutnost časné reperfuční terapie se v klinické praxi akceptuje v rámci pracovní diagnózy STEMI počáteční splnění kritérií myokardiální ischemie bez nutnosti laboratorního průkazu myokardiálního poškození [10].

1.2 Patofyziologie

1.2.1 Patofyziologie aterosklerózy

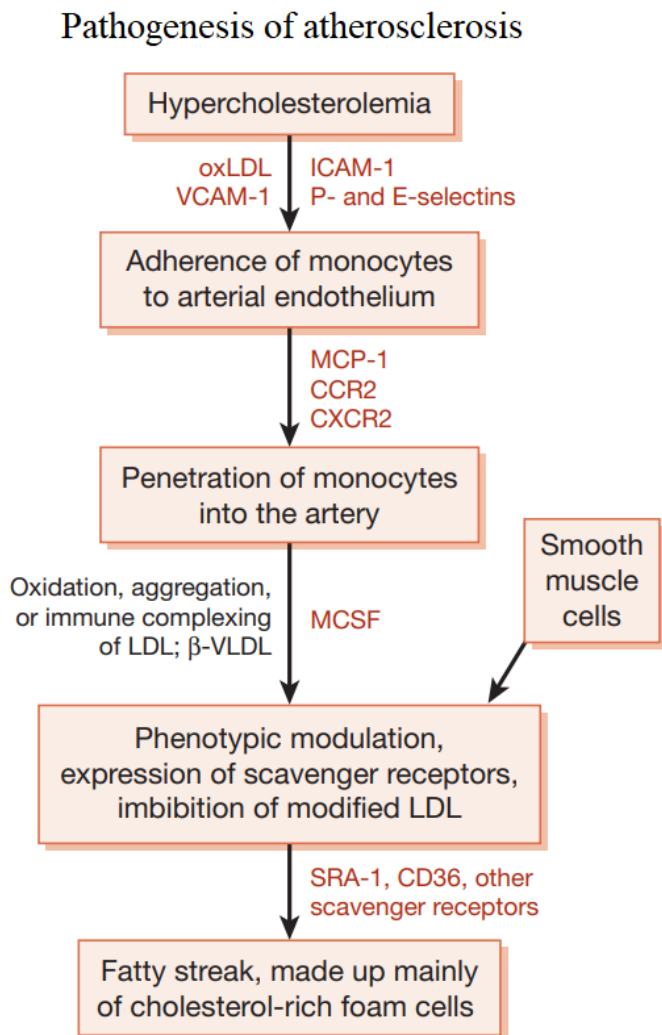
Ateroskleróza je hlavním rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění postihující stěnu arterií vedoucí ke zúžení průsvitu lumen. Vývoj aterosklerotických plátů trvá obvykle desítky let, než dojde ke vzniku klinicky významného plátu a jeho manifestaci.

Rozvoj aterosklerózy začíná v oblasti endotelu arteriální stěny. Endotel je tvořen jednou vrstvou endotelových buněk, které vytváří bariéru mezi intravazálním a extravazálním prostředím. Současně funguje jako senzor, který získává signály z intravazálního prostředí skrze chemické látky či mechanické napětí a předává je do dalších vrstev cévní stěny. Mechanické síly působící na endotel se podílí na udržování homeostázy, integrity cévní stěny a jejím tonu. K hlavním mechanickým silám, které působí na cévní stěnu patří tahové napětí způsobené krevním tlakem, protažení a smykové napětí cévní stěny, a tangenciální síla působící k cévní stěně [12]. Tyto síly hrají důležitou roli v rozvoji aterosklerózy, jejich velikost a směr je rozpoznáván mechanoreceptory endotelu a

přenášeny dále jako biochemická signalizace vedoucí k regulaci exprese genů zodpovědných za morfologii, proliferaci a adhezi. Typickými predilekčními místy pro rozvoj aterosklerózy jsou bifurkace a odstupy tepen v důsledku působení výše zmíněných sil na cévní stěnu [13].

V důsledku strukturálních a funkčních změn v endoteliální bariéře dochází k rozvoji aterosklerotických změn. Kardiovaskulární rizikové faktory a proaterogenní stimuly, jako jsou věk, pohlaví, diabetes mellitus, kouření, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie, genetická predispozice zvyšují permeabilitu endotelu a vedou k dysbalanci v metabolismu reaktivních kyslíkových forem. Nadprodukce reaktivních forem kyslíku působí oxidační stres, který vede k prozánětlivému stavu, jehož výsledkem je změna genové exprese a funkční přestavba cévní stěny. Dochází ke změně endoteliální permeability, transendoteliálnímu transportu molekul a ukládání lipoproteinů o nízké hustotě (LDL), v jejichž důsledku dochází k infiltraci cirkulujících leukocytů do tunici intimi arteriální stěny [14]. Takto dochází k postupnému rozvoji endoteliální dysfunkce. Vzhledem k dysfunkci není endotel schopen udržovat homeostázu, cévní stěna je náchylnější k vazokonstrikci, lipidové infiltraci, adhezi leukocytů, aktivaci krevních destiček a oxidačnímu stresu [13]. LDL se v cévní stěně váží na extracelulární proteoglykany a tvoří agregáty. Cirkulující monocyty v krevním oběhu začínají adherovat na endotel, který exprimuje adhezní molekuly jako jsou vaskulární adhezní molekula-1 a selektiny. Následně dochází k prostupu cévní stěnou do subendotelu pomocí diapedeze [15]. Monocyty fagocytují lipidové části v subendoteliálním prostoru a mění se v pěnové buňky. Setrvávání LDL částic v subendotelu vede k jejich oxidaci a následným chemickým modifikacím. Oxidace LDL částic je stimulována monocyty, endoteliálními buňkami a buňkami hladkého svalstva. Oxidovaný LDL indukuje sekreci makrofágo-

chemotaktického proteinu 1 endoteliálními buňkami vede k silné chemotaxi monocytů [16][17]. *Obrázek 2.*



Obrázek 2. *Sekvence tvorby tukového proužku – aterosklerotické léze. Upraveno z [17].*

ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular cell-adhesion molecule 1; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; CCR2, CC chemokine receptor 2; CXCR2, CX chemokine receptor 2; VLDL, very-low-density lipoprotein; MCSF, monocyte colony-stimulating factor; oxLDL, oxidated low-density lipoprotein.

Makrofágy současně exprimují četné scavengerové receptory, které jsou schopné vázat ligandy včetně různých forem lipoproteinů, což vede k masivní akumulaci intracelulárního cholesterolu [17].

Dalšími receptory exprimovanými makrofágy jsou Toll-like receptory, které jsou schopny rozpoznávat cizí patogeny. Přes tyto receptory jsou makrofágy schopny spouštět signální kaskádu vedoucí k produkci cytokinů stimulující lokální zánětlivou reakci a produkci buněk hladkého svalstva. Makrofágy dále produkují cytokiny jako interleukin 1 a tumor-nekrotizující faktor α , pomocí kterých regulují funkce buněk zapojených do procesu aterosklerózy. Nedílnou roli v amplifikaci zánětlivé odpovědi hrají i T-lymfocyty [16].

V rámci metabolismu makrofágů v subendoteliálním prostoru dochází k reesterifikaci přebytečného cholesterolu pomocí enzymu acylkoenzym A acylcholesterol transferázy. Nadbytečný cholesterol se hromadí v makrofázích jako lipidové kapénky a vytváří tak pěnové buňky. S progresí cholesterolových hmot dochází ke zvýšení množství volného cholesterolu v plátu na úkor esterifikovaného cholesterolu [16][18].

Vyvinutý ateromový plát obsahuje lipidové jádro bohaté na extracelulární cholesterol a cholesterol estery, z nichž některé jsou ve formě krystalů. Toto lipidové jádro je obklopené vazivovou tkání a pěnovými buňkami. Tyto formy makrofágů jsou vysoce aktivní a produkují četné prozánětlivé cytokiny (tumor nekrotizující faktor α , interleukiny) a metaloproteinázy, kterými amplifikují lokální zánětlivou odpověď. Tvorba vazivové tkáně obklopující lipidové jádro je indukována buňkami hladké svaloviny. Část, která odděluje aterosklerotický plát od lumen tepny je označována jako vazivová čepička [19].

Aterosklerotické pláty klasifikujeme dle Dr. Staryho na základě histologické struktury a biochemického složení plátu. *Obrázek 3*. Pro akutní koronární syndrom jsou důležité zejména aterosklerotické pláty označované dle výše zmíněné klasifikace jako pokročilé léze. Tento typ aterosklerotických plátů je charakterizován dezorganizací struktury cévní stěny v důsledku akumulace lipidových buněk, zánětlivých buněk, minerálů, extracelulární matrix a dalších látek. V důsledku výše zmíněných procesů dochází ke ztenčení intimy arteriální stěny a zvýšení její vulnerability. Příčinou morbidity a mortality na koronární aterosklerózu jsou zpravidla pokročilé léze klasifikované jako IV a V. Nejtěžší postižení je klasifikováno stupněm VI, jedná se o komplikované léze. Tyto jsou dále děleny podle charakteru poškození na VIa – porušený povrch plátu; VIb – krvácení do plátu, nebo hematom; VIc – arteriální trombóza nasedající na aterosklerotický plát. V důsledku náhlé progresse objemu aterosklerotického plátu dochází k zúžení lumen koronární tepny, parciální, nebo totální obliteraci průtoku krve s následnou ischemií v navazujícím povodí infarktové tepny [20].

Progression of atherosclerosis

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) IV --> II V --> IV </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade	
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma		

Obrázek 3. Přehled aterosklerotického postižení dle Staryho. Upraveno z [20].

1.2.2 Patofyziologie infarktu myokardu

Infarkt myokardu je z patologického hlediska definován jako myokardiální nekróza vzniklá v důsledku ischemického inzultu. Vzniká na podkladě dysbalance mezi požadavky myokardiální tkáně na zásobení kyslíkem a možnostmi kardiovaskulárního systému dané požadavky pokrýt. Nejčastějším podkladem vzniku akutního infarktu myokardu je aterosklerotické postižení koronárních tepen. V případě pozvolného nárůstu objemu aterosklerotického plátu může dojít v klidovém stavu k pokrytí potřeby kyslíku i

u jinak významných stenóz, tyto se manifestují rozvojem ischemie až v případě zvýšení nároků myokardiální tkáně na oxygenaci zpravidla v důsledku zátěže [21]. Nejčastěji však dochází k infarktu myokardu na podkladě ruptury aterosklerotického plátu s nasedající trombem vedoucí k okluzi koronární tepny s následnou ischemií [22]. Zpočátku dochází v oblasti ruptury aterosklerotického plátu k adhezi destiček, jejich aktivaci a agregaci. Následkem narůstajícího destičkového (bílého) trombu a navazováním fibrinových vláken dochází ke zvětšování trombu a zachytávání erytrocytů. Výsledkem je vznik červeného trombu.

Mezi další možné příčiny okluze koronární tepny vedoucí k ischemii patří embolizace do koronární tepny, spasmus či disekce koronární tepny a další.

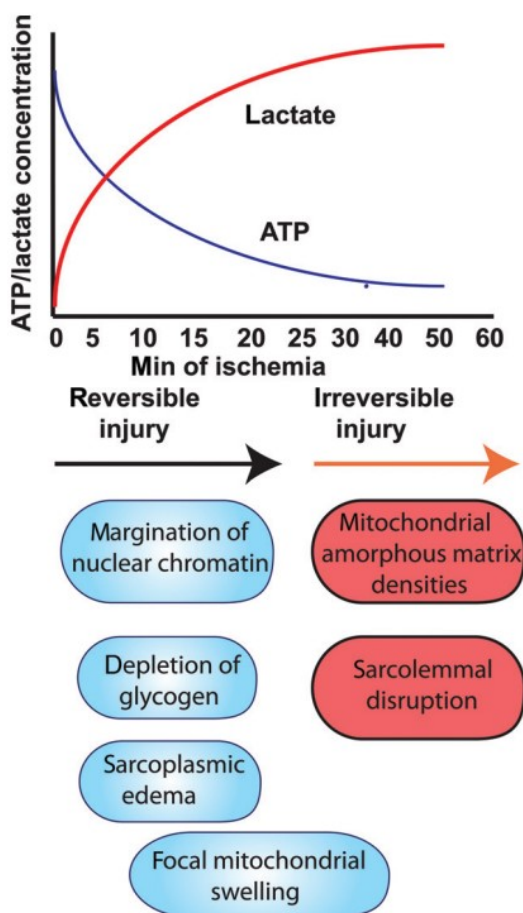
Okluze koronární tepny vede k bezprostřední deterioraci aerobního metabolismu kardiomyocytu, což ústí v časnou depleci adenosintrifosfátu a kumulaci produktů metabolismu uvnitř kardiomyocytu. Během několika minut dochází ke strukturálním změnám na buněčné úrovni, které se stávají po 15-20 minutách ireverzibilními. Typickými strukturálními změnami značící ireverzibilitu poškození kardiomyocytů jsou disrupce sarkolemy a změny na úrovni mitochondrií (otok, dezorganizace krist, atd.) [21].

Obrázek 4. Nekróza kardiomyocytů vede k rozvoji zánětlivé reakce s následnou infiltrací ischemického myokardu leukocyty [23]. Ačkoliv je nekróza považována za tradiční formu zániku myokardiálních buněk při infarktu, na podkladě animálních studií je dokázáno, že k zániku kardiomyocytů dochází i formou apoptózy [24].

V případě časně reperfuze infarktové tepny dochází k reaktivní hyperemii. Pokud dojde k obnově perfuze v oblasti ireverzibilně změněných kardiomyocytů, dochází k extravazaci krevních buněk včetně leukocytů, což vede k rychlému odstranění odumřelých kardiomyocytů [25].

Na podkladě dosud publikovaných studií se předpokládá, že myokardiální ischemie probíhá od subendokardu po subepikard. Vliv na rozsah nekrózy má doba trvání ischemie a současně rozsah poruchy perfúze myokardiální tkáně. Zatím však není zcela spolehlivě vysvětlena příčina vyšší vulnerability subendokardu oproti midmyokardu a subepikardu. Existuje několik teorií vycházejících z animálních modelů, které vysvětlují zvýšenou vulnerability subendokardu v důsledku vyšší rezistence arterií, nebo v důsledku systolického back-flow ze subendokardiálních arterií do subepikardiálních arterií [21][26][27].

Irreversible cardiomyocyte injury



Obrázek 4. Časné změny kardiomyocytů v ischemickém myokardu. Upraveno z [21].

ATP, adenosintrifosfát.

Humánní kardiomyocyty stejně jako kardiomyocyty ostatních savců postrádají regenerační mechanismy. Není tedy v případě nekrózy možno plně obnovit funkci myokardiální tkáně. V důsledku infarktu myokardu dochází k odumření miliard kardiomyocytů, které jsou následně v rámci reparačních mechanismů nahrazovány nekontraktální vazivovou tkání. Proces hojení probíhá v důsledku vysoce organizované souhry zánětlivých buněk a mesenchymálních buněk, jejímž výsledkem je formace jizvy [21]. Navzdory tomu se však v poslední době díky pokroku v genetice a molekulární biologii podařilo navodit regeneraci kardiomyocytů v některých animálních modelech. Snaha současné molekulární biologie a genetiky je dosáhnout regenerační schopnosti i u humánních kardiomyocytů [28].

V případě rozvoje akutní myokardiální ischemie charakteru infarktu myokardu dochází v přilehlé myokardiální tkáni k reverzibilním změnám. Při déle trvající akutní ischemii dochází po reperfuzi k přetrvávající ložiskové dysfunkci myokardu navzdory neproběhlé nekróze či apoptóze kardiomyocytů. Tento stav je označován jako omráčený myokard. K restituci funkce dochází zpravidla s odstupem několika dní až týdnů po obnovení perfuze dané oblasti. Vliv na tuto formu dysfunkce má rozsah ischemie, doba trvání ischemie, kolaterální oběh a ischemická prekondice myokardu [29].

U pacientů s chronickou ICCHS může docházet při vyšších nárocích na prokrvení myokardu ke snížení koronární rezervy. V důsledku toho se při zvýšené potřebě zásobení myokardu kyslíkem rozvíjí přechodná ischemie myokardu. Recidivami dochází k adaptaci kardiomyocytů na snížené zásobení kyslíkem jejich strukturálními a biochemickými změnami, což se projevuje reverzibilní dysfunkcí myokardu, aniž by došlo k nekróze či apoptóze kardiomyocytů. V rámci metabolismu kardiomyocytů dochází k poklesu zisku energie z aerobní β oxidace mastných kyselin závislé na dostatečném

přísunu kyslíku a navýšení podílu získávané energie pomocí anaerobní glykolýzy. Tento stav je označován jako hibernující myokard. V případě adekvátní revaskularizace může dojít k restituci funkce myokardu [30][31][32].

U pacientů se STEMI dochází k totální či subtotální okluzi koronární tepny. Tento stav zpravidla ústí v transmurální ischemii myokardu. Změny na EKG odpovídající elevacím ST úseku vznikají v důsledku lokální poruchy elektrické aktivity v ischemické tkáni ve smyslu depolarizace a repolarizace ovlivňující směry působení elektrických vektorů. V případě pozdní reperfúze dochází k rozvoji kmitů Q na EKG, jakožto obraz transmurální nekrózy a vznikající jizvy myokardu. Oproti tomu v případě časně reperfúze může dojít pouze k netransmurální subendokardiální ischemii. V takovém případě nedochází k rozvoji patologického kmitu Q na EKG a výsledné postižení myokardu je menšího rozsahu.

1.3 Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění jsou vedoucí příčinou celosvětové mortality se zásadním podílem na celosvětové morbiditě a disabilitě [1].

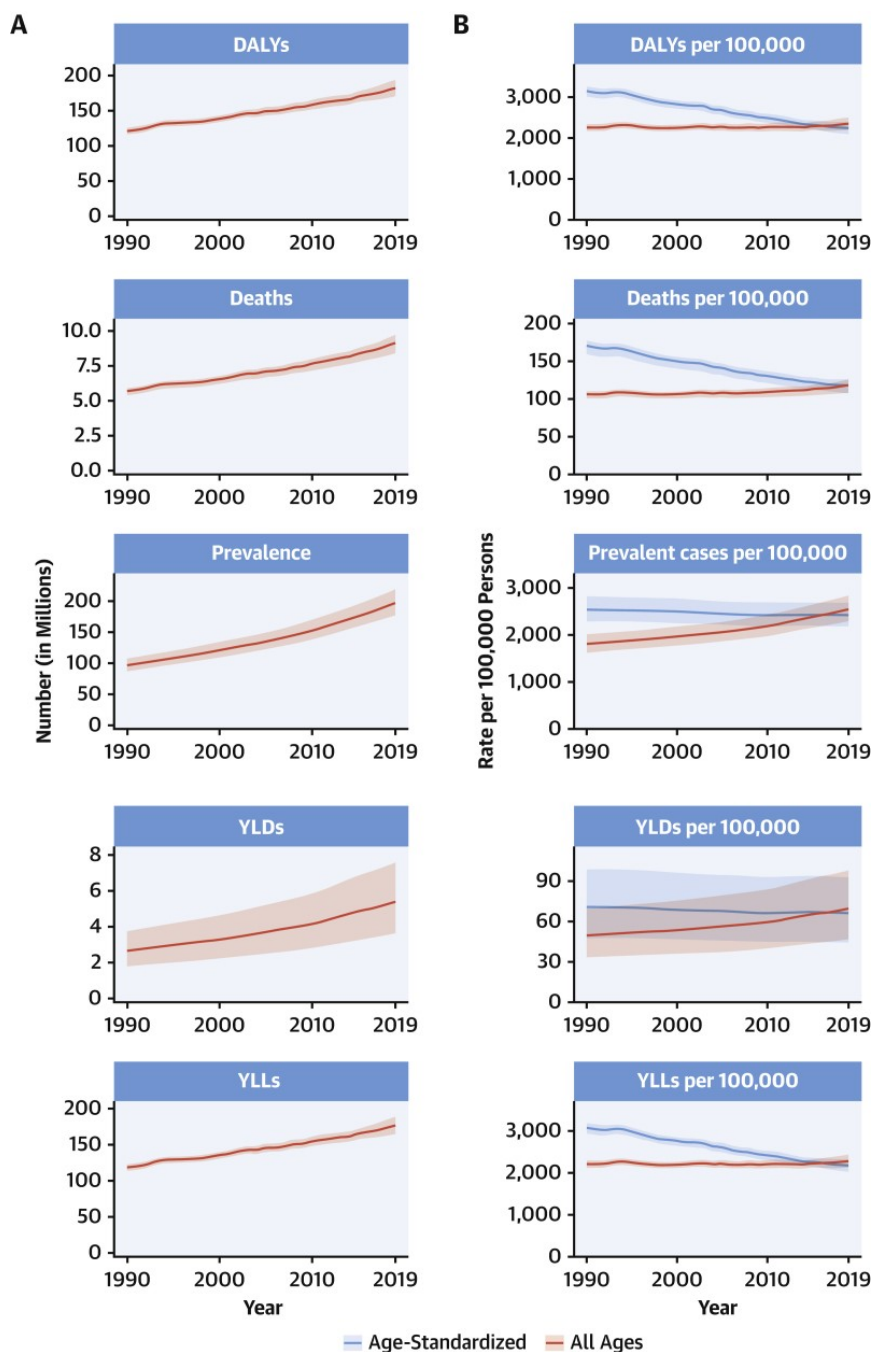
Prevalence kardiovaskulární onemocnění se mezi lety 1990 a 2019 téměř zdvojnásobila z 271 milionů pacientů na 523 milionů pacientů. Současně byl v daném období pozorován nárůst kardiovaskulárních úmrtí z 12,1 milionu na 18,6 milionu pacientů za rok [2].

K významnému nárůstu také došlo u roků života vážených disabilitou (DALYs) a roků života ztracených předčasným úmrtím (YLLs). Dvojnásobný nárůst byl pozorován u roků života ztracených disabilitou (YLDs) z 17,7 milionu na 34,4 milionu [2].

1.3.1 Epidemiologie ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční je zodpovědná celosvětově za 16 % veškerých úmrtí [1]. V roce 2019 byla světová prevalence ICHS odhadována na 197 milionu případů. V důsledku ICHS bylo v roce 2019 zaznamenáno 9,14 milionu úmrtí a DALYs dosáhly 182 milionů. Současně byl však popisován pokles ve věkově standardizovaných DALYs, mortalitě a prevalenci, z čehož vyplývá, že nárůst ICHS je dán rostoucí populací a jejím stárnutím. *Obrázek 5.* V celosvětovém měřítku byl pozorován srovnatelný výskyt DALYs u mužů ve věkové kategorii 45 až 49 let jako u žen ve věkové kategorii 65 až 69 let [2].

V rámci Evropy vykazuje mortalita na ICHS v dlouhodobém trendu mezi lety 1980 a 2009 setrvalý pokles. Výraznější sestupný trend je popisován v zemích „západní“ Evropy, zejména v Nizozemsku, Velké Británii a Irsku, kde je pokles větší než 60%. V zemích „východní“ Evropy je pokles méně významný [33].



Obrázek 5. Celkový počet a četnost ischemické choroby srdeční celosvětově. Převzato z [2].

- (A) Celkový počet roků života vážených disabilitou (DALY), úmrtí, prevalence, roků života ztracených disabilitou (YLD) a roků života ztracených předčasným úmrtím (YLL) v důsledku ischemické choroby srdeční, 1990 až 2019. Stínované oblasti představují intervaly nejistoty 95 %.
- (B) Celkový počet roků života vážených disabilitou (DALY), úmrtí, prevalence, roků života ztracených disabilitou (YLD) a roků života ztracených předčasným úmrtím (YLL) u ischemické choroby srdeční, standardizované podle věku a všech věkových kategorií, 1990 až 2019. Stínované oblasti představují intervaly nejistoty 95 %.

1.3.2 Epidemiologie akutních koronárních syndromů

Akutní koronární syndromy, mezi které řadíme nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu bez elevací ST úseku (NSTEMI), STEMI a náhlou srdeční smrt, jsou nejčastější první manifestací ischemické choroby srdeční.

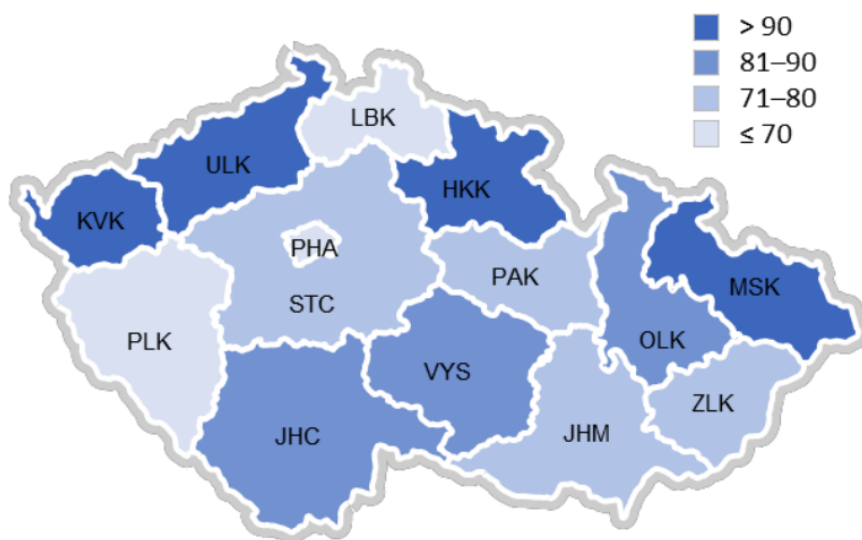
V rámci akutních koronárních syndromů byl v Evropě pozorován trend v poklesu incidence STEMI ze 121 na 77 na 100 000 obyvatel mezi lety 1997 a 2005, zatímco došlo k nárůstu incidence infarktu myokardu bez elevací ST úseku ze 126 na 132 na 100 000 obyvatel ve stejném časovém úseku. [34]. V rámci Evropy je současně pozorován rozdíl v incidenci STEMI v rozmezí od 44 do 142 pacientů na 100 000 obyvatel [7]. Současně došlo k poklesu incidence nestabilní anginy pectoris. Příčinami této změny jsou pravděpodobně sensitivnější diagnostické metody, zejména využití vysoce senzitivních laboratorních troponinů častěji prokazující myokardiální ischemii vedoucí k diagnóze akutního infarktu myokardu.

V rozmezí let 2005 a 2012 byl v rámci registrů CZECH-1 a CZECH-2 zaznamenán pokles výskytu akutních koronárních syndromů v České republice z 3248 pacientů/milion obyvatel na 2149 pacientů/milion obyvatel. Výrazný pokles incidence byl pozorován též u nestabilní anginy pectoris z 1288 pacientů/milion obyvatel na 469 pacientů/milion obyvatel. V rámci incidence STEMI nebyl pozorován signifikantní pokles, v roce 2012 byla incidence 652 pacientů/milion obyvatel [35].

Incidence STEMI v České republice se v roce 2017 pohybovala okolo 84 pacientů na 100 000 obyvatel. V rámci genderového rozložení 66 % případů tvořili muži a 34% ženy. Průměrný věk mužů byl 65 let a žen 73 let [36].

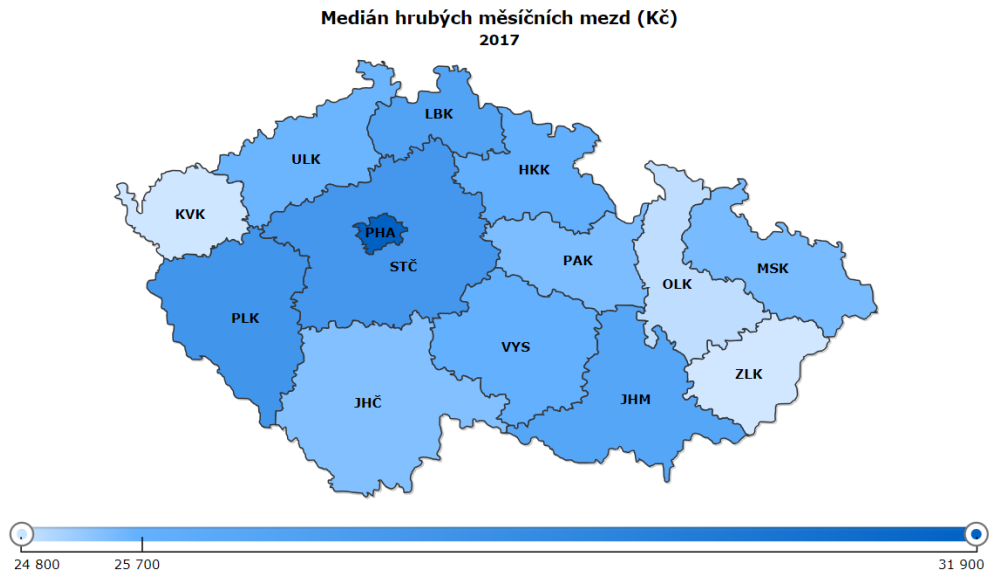
Obdobně jako na základě jiných evropských studií lze pozorovat i v rámci České republiky regionální variabilitu v incidenci STEMI [36].

V regionech s nižší paritou kupní síly lze pozorovat vyšší incidenci STEMI oproti regionům s vyšší paritou kupní síly. *Obrázek 6-7.*



Obrázek 6. Počet hospitalizovaných případů STEMI/akutního infarktu myokardu neurčené lokalizace v roce 2017 na 100 000 obyvatel daného kraje, věkově standardizováno. Upraveno z [36].

LBK, Liberecký kraj; HKK, Královehradecký kraj; PAK, Pardubický kraj; OLK, Olomoucký kraj; MSK, Moravskoslezský kraj; ZLK, Zlínský kraj; JHM, Jihomoravský kraj; VYS, Vysočina; JHC, Jihočeský kraj; PLK, Plzeňský kraj; KVK, Karlovarský kraj; ULK, Ústecký kraj; STC, Středočeský kraj; PHA, Praha



Obrázek 7. Medián hrubých měsíčních mezd v roce 2017. Upraveno z [37].

LBK, Liberecký kraj; HKK, Královehradecký kraj; PAK, Pardubický kraj; OLK, Olomoucký kraj; MSK, Moravskoslezský kraj; ZLK, Zlínský kraj; JHM, Jihomoravský kraj; VYS, Vysočina; JHČ, Jihočeský kraj; PLK, Plzeňský kraj; KVK, Karlovarský kraj; ULK, Ústecký kraj; STČ, Středočeský kraj; PHA, Praha

1.3.2.1 Časná mortalita na STEMI

Zavedení pPCI jako terapie volby u pacientů prezentujících se akutním STEMI vedla k výraznému zlepšení přežívání pacientů. V důsledku tohoto vývoje podstupuje většina pacientů s diagnózou akutního STEMI v Evropských zemích pPCI a nemocniční mortalita se pohybuje v rozmezí 4,2 až 13,5 %. Česká republika disponuje velmi hustou sítí terciární nemocniční péče zahrnující kardiocentra. Vzhledem k příznivému geografickému rozložení jednotlivých kardiocenter v České republice podstupují v podstatě všichni pacienti pPCI a díky této časné reperfuční terapii se nemocniční mortalita pohybuje mezi 6,1% až 8,6% [7][8].

V Evropských zemích se 30denní mortalita pohybuje okolo 8% [38], v České republice na základě analýzy CZECH-2 registru okolo 7,2% [8].

1.3.2.2 Dlouhodobá mortalita na STEMI

Dlouhodobá celková mortalita pacientů se v prvním roce po pPCI pro STEMI pohybuje mezi 7,3% až 11,4% [38] [39][40][41]. V 5 a více letech po pPCI se pohybuje dle dosud publikovaných studií mezi 9,3% až 23,3%, dominantně však okolo 20% [38][39][40] [42] [43][44][45]. *Tabulka 1.*

Tabulka 1. Dlouhodobá mortalita po primární perkutánní koronární intervenci pro infarkt myokardu s elevacemi ST úseku. Upraveno z [46].

Dlouhodobá mortalita po primární perkutánní koronární intervenci pro infarkt myokardu s elevacemi ST úseku						
Autor	Charakteristika studie			Mortalita		
	Počet pacientů	Věk pacientů (průměrný)	Doba sledování (měsíce)	5letá celková	5letá kardiální	
[38]	Pedersen, F.	2804	62,7	56,4	23,3%	13,8%
[39]	Parodi, G.	1009	63,0	51,0	20,0%	16,0%
[40]	Yamashita, Y.	3942	67,6	60,5	20,4%	12,2%
[42]	Wang, F.	2346	64,3	74,4	18,8%	5,6%
[43]	Widimsky, P. (pouze pPCI)	429	65,0	60,0	19,0%	NA
[44]	Kozieradska, A.	505	58,6	63,6	21,0%	NA
[45]	Cui, K.	1205	60,0	60,1	9,3%	4,7%

pPCI, primární perkutánní koronární intervence; NA, nedostupné

Kardiální mortalita se v prvním roce po pPCI pro STEMI pohybuje mezi 5,6% až 9,3% [38][39][40][41]. Přičemž se v každém následujícím roce mortalita z kardiálních příčin pohybuje mezi 1,1% až 1,5% [38][40]. V dlouhodobém follow-upu nad 5 let se mortalita z kardiálních příčin pohybuje v rozmezí 4,7% až 16,0% [38][39][40][42][45].

1.4 Rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění

Identifikace rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění byla poprvé provedena na základě analýzy dat Framinghamské studie. Tato studie iniciovaná v roce 1948 umožnila díky svému unikátnímu designu identifikovat základní rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění ve všeobecné populaci [47].

Posouzení rizika pacienta pro kardiovaskulární onemocnění je jedním z hlavních úkolů primárně preventivní péče. Screening rizikových faktorů se dělí na oportunistický a systematický. Oportunistický screening je prováděn v případě náhodné příležitosti ke zhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů v případě jiného důvodu návštěvy lékaře. Systematický screening je prováděn ve všeobecné populaci dle konkrétního screeningového plánu. Systematický screening vede ke zlepšení rizikových faktorů, ale není prokázán příznivý vliv na prognózu kardiovaskulárních onemocnění. Hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění ve všeobecné populaci bez známých rizikových faktorů (u mužů > 40 let a žen > 50 let) zvyšuje záchyt kardiovaskulárních rizikových faktorů. Prováděn by měl být pravidelně například v pětiletých intervalech.

Kardiovaskulární rizikové faktory dělíme na modifikovatelné a nemodifikovatelné [48].

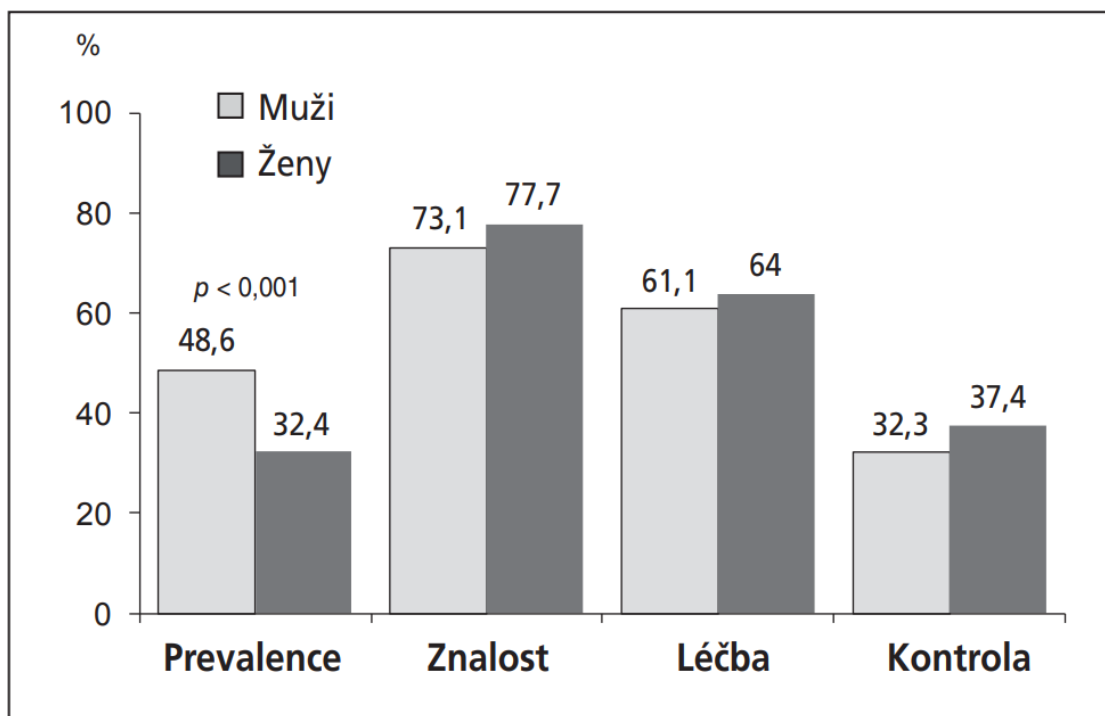
1.4.1 Hlavní modifikovatelné rizikové faktory

Modifikovatelné rizikové faktory je označení pro faktory, které jsme schopni ovlivnit pomocí dietních, režimových či farmakologických opatření.

Mezi základní faktory řadíme arteriální hypertenzi, dyslipidémii, fumátorství, diabetes mellitus a obezitu. Mezi další identifikované rizikové faktory patří nedostatek pohybu [49], nevhodná strava, chronická renální insuficience [50], systémová zánětlivá onemocnění (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida, nespecifické střevní

záněty, HIV), syndrom spánkové apnoe, chronická obstrukční plicní nemoc, duševní choroby, erektilní dysfunkce, preeklampsie, syndrom polycystických ovarií, předčasná menopauza, migréna, nádorová onemocnění a nealkoholové postižení jater při steatóze [48][51][52][53][54][55][56].

Arteriální hypertenze byla identifikována jako nejvýznamnější rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění. Riziko úmrtí na aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) lineárně vzrůstá od hodnot arteriálního tlaku 90/75 mmHg. [48][57]. Na základě analýzy studie Czech MONICA a Czech post-MONICA z let 2015-2018 bylo zjištěno, že prevalence v české populaci ve věkové kategorii 25-64 let se pohybuje okolo 49% u mužů a 32% u žen. Pouze třetina pacientů v české populaci dosahuje cílových hodnot při léčbě arteriální hypertenze [58]. *Obrázek 8.*



Obrázek 8. Prevalence, znalost, léčba a kontrola arteriální hypertenze v české populaci v letech 2015-2018. Upraveno z [58].

Dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory ASKVO. Dlouhodobé snížení LDL vede k signifikantní redukci rizika vzniku ASKVO. Lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) mají naproti tomu inverzní vztah k danému riziku, ačkoliv velmi vysoké hladiny mohou signalizovat riziko vyšší [48][59]. Prevalence dyslipidemie v české populaci dosahuje ve věkové kategorii 25-64 let přibližně 81% u mužů a 73% u žen. Hypolipidemiky je léčeno 12% pacientů, přičemž 77,4% pacientů je léčeno statiny, následují fibráty [58].

Fumátorství je zodpovědné za 50% mortality u fumátorů, přičemž 50% umírá v důsledku ASKVO [48][60]. Fumátorství patří po arteriální hypertenzi k nejvýznamnějším faktorům pro DALYs [48][61]. U pacientů, kteří jsou pasivními kuřáky je též zvýšeno riziko pro kardiovaskulární onemocnění [48][62]. Prevalence fumátorství se v české populaci ve věkové kategorii 25-64 let pohybuje okolo 25% u mužů a 22% u žen [58].

Diabetes mellitus 1. a 2. typu jsou prokázanými významnými faktory zvyšující riziko ASKVO. Současně zvyšují riziko výskytu dalších rizikových faktorů pro ASKVO, a to arteriální hypertenzi a dyslipidémii [48][63]. Prevalence diabetu mellitu se v české populaci ve věkové kategorii 25-64 let pohybuje okolo 8% u mužů a 5% u žen [58].

Obezita patří mezi významné faktory zvyšující kardiovaskulární riziko. Byl prokázán vztah mezi obezitou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin [48][64]. Průměrný body mass index se v české populaci pohybuje okolo 29 kg/m² u mužů a 28 kg/m² u žen, přičemž u žen je patrný výraznější vzestup v závislosti na věku oproti mužům. Prevalence obezity se v české populaci ve věkové kategorii 25-64 let pohybuje okolo 37% mužů a 32% žen.

Nedostatek pohybové aktivity je prokázaným rizikovým faktorem pro ICHS. Na základě rozsáhle mnohonárodní studie bylo prokázáno, že pohybová aktivita je protektivním faktorem pro vznik ICHS [49].

Nevhodné stravování patří k významným rizikovým faktorům pro rozvoj ICHS a akutního infarktu myokardu. Významnou roli hraje příjem tuků ve formě trans mastných kyselin. Přispívají k endoteliální dysfunkci, inzulínové rezistenci a mají prozánětlivý efekt vedoucí k akceleraci ICHS [65]. Nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny je prokázaným faktorem pro rozvoj ICHS [66][67]. Bylo zjištěno, že riziko kardiovaskulárních onemocnění klesá se zvyšujícím se příjmem ovoce a zeleniny až do úhrnného množství 800 g denně [68]. Mezi další rizikové faktory patří konzumace rafinovaných sacharidů, které zvyšují riziko ICHS, zatímco vláknina má prokazatelně protektivní vliv [69]. Nadměrný příjem alkoholu je třetí nejčastější příčinou předčasného úmrtí v Evropské unii, přičemž Česká republika má třetí nejvyšší příjem čistého alkoholu na osobu za rok v Evropské unii [66].

1.4.2 Hlavní nemodifikovatelné rizikové faktory

Nemodifikovatelné rizikové faktory označují faktory, které není možné ovlivnit režimovými, dietními a farmakologickými opatřeními. Mezi tyto faktory patří věk, pohlaví, rasa, genetická predispozice, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze a rodinná anamnéza [66].

1.4.3 Hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v primární prevenci

Hodnocení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je v současné době zaměřeno především na prevenci ASKVO. Pro hodnocení 10-letého rizika vzniku fatální či nefatální kardiovaskulární příhody se využívá systém SCORE2. Tento systém je

zaměřen na zdravou či relativně zdravou populaci ve věkovém rozmezí 40-69 let se zatím neléčenými rizikovými faktory, nebo dlouhodobě stabilními rizikovými faktory. Tabulkový hodnotící systém SCORE2 existuje ve čtyřech variantách pro země s nízkým, středním, vysokým a velmi vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Česká republika je řazena mezi země s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění [48].

Další parametry využívané k odhadu rizika KVO jsou označovány jako potenciální modifikátory rizika. Jejich posouzení může být zvaženo v případě, že:

1. Zlepšují predikci rizika
2. Dopad na veřejné zdraví je zřejmý
3. Hodnocení proveditelné v každodenní praxi
4. Dostupné informace o zvýšení rizika v přítomnosti negativního výsledku modifikátoru a současně o snížení rizika v přítomnosti pozitivního výsledku modifikátoru
5. Literatura k modifikátoru není zkreslena publikačním bias

K běžné hodnoceným modifikátorům KVO rizika patří psychosociální faktory, etnicita a dále informace získané pomocí zobrazovacích metod. Ze zobrazovacích metod je možné využít hodnocení kalciového skóre koronárních tepen, angiografii koronárních tepen pomocí výpočetní tomografie, ultrasonografii karotid, index kotník-paže a echokardiografii. Dále se hodnotí křehkost, pozitivní rodinná anamnéza, socioekonomické determinanty rizika a tělesné složení [48]. Výzkum dalších potenciálních modifikátorů rizika probíhá v oblasti genetiky, hodnocení tuhosti arteriální stěny, faktorů spojených se životním prostředím, krevními a močovými biomarkery [48].

Mnohé klinické jednotky sdílejí společné rizikové faktory s KVO. Intenzivní terapií rizikových faktorů daných onemocnění v rámci jejich sekundární prevence lze dosáhnout redukce rozvoje KVO v rámci prevence primární [48].

1.4.4 Hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v sekundární prevenci po infarktu myokardu s elevacemi ST úseku

Pacienti hospitalizovaní a léčeni pro STEMI jsou ve vyšší riziku vzniku dalších KVO oproti všeobecné populaci. Včasná stratifikace rizika kardiovaskulárních komplikací je zásadní pro zvolení dalšího postupu akutní péče a současně pro optimalizaci sekundárně preventivní péče. Ke zhodnocení rizika bylo sestaveno několik stratifikačních systémů. Mezi nejčastěji používané patří TIMI, GRACE a CADILLAC skóre. Tyto systémy umožňují stratifikovat krátkodobou mortalitu do 30 dnů a dlouhodobou mortalitu od 6 měsíců až po 1 rok [70][71][72].

Stratifikační systémy pro odhad dlouhodobé kardiovaskulární mortality nad 5 let v sekundárně preventivní péči po STEMI nejsou zatím běžně k dispozici.

1.5 Terapie infarktu myokardu s elevacemi ST úseku

Terapie infarktu myokardu prodělala během 20. století dramatický vývoj. Po většinu 20. století nebylo zcela jasné, zdali je koronární trombóza jeho příčinnou, nebo pouze posmrtným nálezem. Suspekce na trombózu jakožto prvotní příčinu infarktu myokardu byla vyslovena Dr. Herrickem již v roce 1912 [73]. Teprve roku 1980 byla jednoznačně prokázána koronární trombóza jako etiologie vzniku infarktu myokardu Dr. DeWoodem [22]. Zásadním zlomem v terapii infarktu myokardu bylo využití trombolýzy jako metody

vedoucí k disoluci trombotických hmot působících okluzi koronární tepny. Poprvé byla použita roku 1958 Dr. Fletcherem [74]. S odstupem několika let, bylo v šedesátých letech 20. století provedeno několik úspěšných pokusů o chirurgické řešení aortokoronárním bypassem s využitím žilního štěpu a arteriokoronárním bypassem s využitím arteria thoracica interna. Zásadní zásluhu na rozvoji této metody, která si vysloužila nezastupitelné místo v terapii řady aterosklerotických lézí na koronárních tepnách měli Dr. Kolesov, Dr. DeBakey a Dr. Favaloro [75][76][77]. Paralelně s rozvojem kardiochirurgických přístupů docházelo k vývoji katetrizačních metod. V roce 1977 byla provedena první perkutánní transluminální balónková angioplastika koronární tepny Dr. Gruntzigem [78]. Tímto byl položen základ oboru intervenční kardiologie, který se postupně stal dominantním v řešení akutních infarktů myokardu.

1.5.1 Primární perkutánní koronární intervence

Na počátku nového tisíciletí došlo k dramatické změně v přístupu k pacientům s akutním STEMI. Na základě studií byla prokázána superiorita primární perkutánní koronární intervence oproti využití trombolýzy i v případě vzdáleného transportu pacienta do kardiocentra [6][79][80]. S ohledem na zásadní změnu v terapeutickém přístupu byly definovány požadavky na kardiocentra zajišťující selektivní koronarografii a pPCI tak, aby byla zajištěna odpovídající kvalita a dostupnost péče:

1. Dostupnost metody pro > 70% pacientů se STEMI
2. pPCI by měla být prováděna v množství > 600 pacientů/1 000 000 obyvatel/rok
3. Dostupnost metody by měla být 24/7 [81]

V důsledku prokázaného benefitu pPCI u pacientů se STEMI došlo ve vyspělých zemích k vybudování rozsáhlé sítě kardiocenter fungujících dle výše zmíněných principů. Česká republika se řadí mezi přední země na světě v dostupnosti této metody.

1.5.1.1 Indikace k primární perkutánní koronární intervenci

Primární perkutánní koronární intervence je dle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti terapií volby u pacientů s akutním STEMI, kteří se dostali do nemocničního zařízení do 12 hodin o rozvoje symptomů, nebo do 120 minut od diagnostiky STEMI. Tato strategie léčby je doporučována i u pacientů, kteří se dostali do nemocnice mimo výše zmíněný časový rámec, pokud jsou splněny některá z níže uvedených kritérií:

1. Znamky probíhající ischemie na EKG
2. Přetrvávající nebo recidivující bolesti a dynamické změny na EKG
3. Přetrvávající nebo recidivující bolesti, symptomy srdečního selhání, šoku nebo maligních arytmií

Rutinní perkutánní koronární intervence (PCI) není doporučována u asymptomatických pacientů s anamnézou obtíží delší 48 hodin [10].

1.5.1.2 Možnosti primární perkutánní koronární intervence

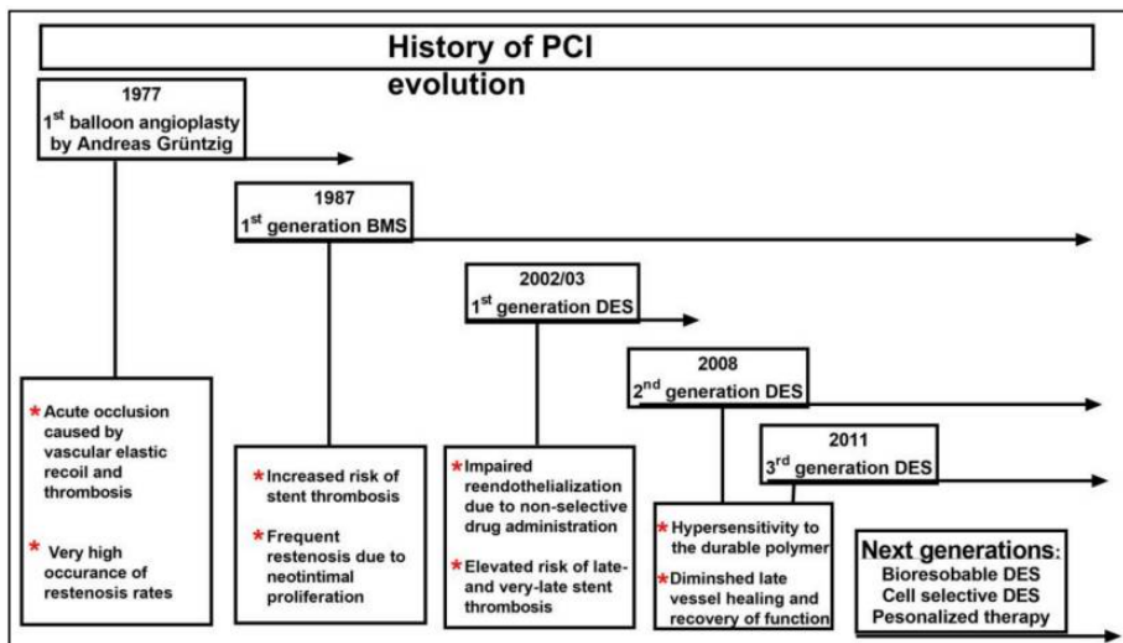
Primární perkutánní koronární intervence je standardně prováděna přístupem přes radiální či femorální tepnu punkční Seldingerovou metodou. Na základě studií MATRIX, RIFLE-STEACS a RIVAL byl prokázán nižší výskyt komplikací při využití radiálního přístupu oproti femorálnímu a je tedy přístupem volby [82][83][84].

Instrumentárium využívané k plastice koronárních tepen je ve velikostech v rozmezí 4-8 French. K zobrazení koronárních tepen pod rentgenovou kontrolou, po jejich nasondování katetry, se používá jodová kontrastní látka. Obvyklá dávka kontrastní látky během koronární intervence se pohybuje okolo 150 ml.

V rámci primární perkutánní intervence je možno využít balonovou angioplastiku, nebo stenting pomocí bare-metal stentů (BMS) či modernějších drug-eluting stentů (DES). *Obrázek 9.* DES jsou potaženy antiproliferačními látkami vedoucí k redukci neointimální hyperplazie zvyšující riziko restenózy [85]. Nejčastěji používané intervenční techniky dělíme na direct stenting, balonovou predilataci následovanou stentingem a plastiku koronární tepny pomocí lékem potaženého balonu. *Obrázek 10-12.*

Využití samotné balónové angioplastiky bez implantace stentu je spojeno s vyšším rizikem reinfarktu v dané oblasti oproti implantaci BMS do infarktové tepny [86][87]. Koronární angioplastika s využitím DES má na základě metaanalýzy superiorní výsledky stran nutnosti následné revaskularizace infarktové tepny oproti BMS [88]. Následný vývoj vstřebatelných stentů přinesl zpočátku slibné výsledky v terapii STEMI, nicméně s ohledem na vyšší riziko in-stent trombózy a z toho vyplývající infarktu myokardu byly v roce 2017 staženy z trhu [85].

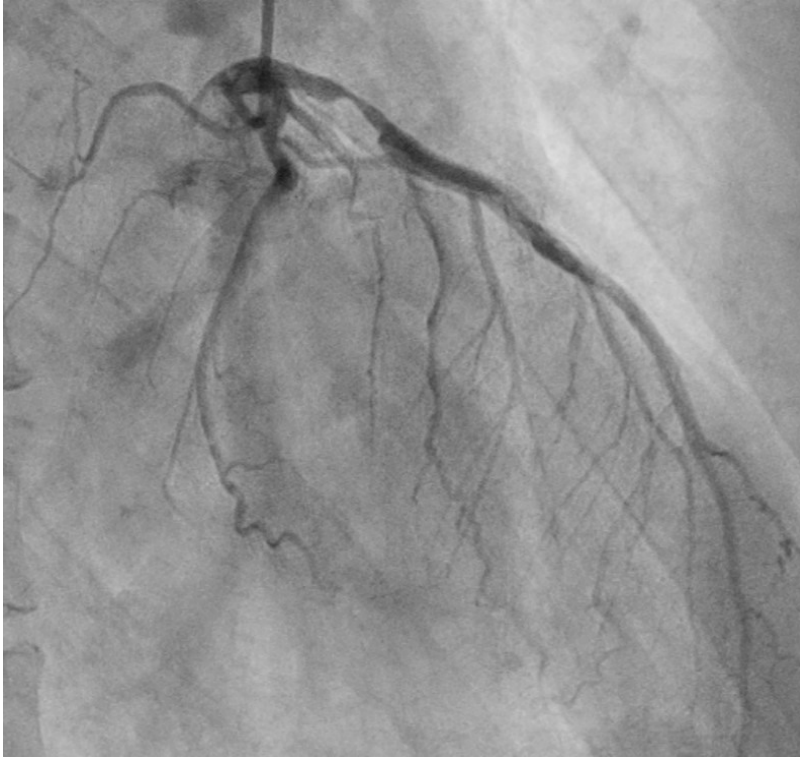
V minulosti byla používána i metoda trombaspirace. Tato metoda se však s ohledem na studie TASTE a TOTAL, které prokázaly vyšší incidenci cévních mozkových příhod při trombaspiraci oproti PCI, rutinně nepoužívá [89][90].



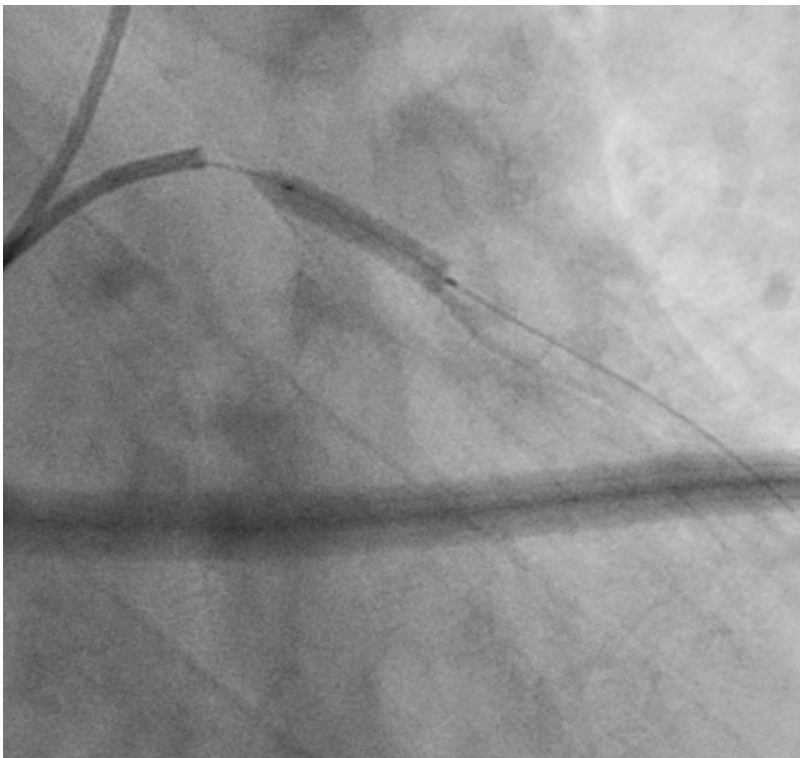
Obrázek 9. Evoluce možností perkutánní koronární intervence. Převzato z [85].

Během výkonu je nutná redukce rizika periprocedurální trombózy. Za tímto účelem je výkon prováděn při antikoagulační terapii nefrakcionovaným heparinem, enoxaparinem, nebo bivalirudinem [10].

Pacienti, kteří podstoupili pPCI pro STEMI musí dlouhodobě užívat duální antiagregační terapii (DAPT) s ohledem na implantaci stentu a riziko vzniku in-stent trombózy. Standardní kombinací je acetylsalicylová kyselina a inhibitor trombocytárních P2Y12 clopidogrel, ticagrelol, prasugrel a cangrelor [10].



Obrázek 10. STEMI přední stěny, culprit léze - proximální ramus interventricularis anterior



Obrázek 11. STEMI přední stěny, culprit léze - proximální ramus interventricularis anterior, direct stenting



Obrázek 12. STEMI přední stěny, culprit léze - proximální ramus interventricularis anterior, rekanalizace po implantaci stentu

1.5.2 Trombolytická terapie

Trombolytická terapie je reperfuční strategie vyhrazená zpravidla pro případy, kdy není z důvodu očekávaného nesplnění časových kritérií možné provést pPCI. Terapie je určena pro pacienty s dobou obtíží od vzniku symptomů < 12 hodin, přičemž není dosažitelná pPCI do 120 minut od diagnózy STEMI a nejsou přítomny její kontraindikace. V případě, že jsou splněna kritéria pro trombolytickou terapii STEMI, měla by tato terapie být zahájena do 10 minut od diagnózy STEMI [10]. Na základě metaanalýz provedených studií s trombolytickou terapií pro STEMI je indikováno její podání již v přednemocniční péči, neboť oproti nemocničnímu podání došlo k redukci časné mortality o 17% [91]. Jako rescue PCI je označována PCI při selhání trombolytické terapie. V rámci

trombolytické terapie je v současnosti využívána altepláza, retepláza a tenektepláza. Pacienti, kteří podstoupili trombolytickou terapii na základě provedených studií profitují z časně PCI infarktové tepny [92][93].

2. Vlastní vědecká práce

2.1 Hypotéza a cíle vědecké práce

Hlavním cílem této práce je zhodnotit dlouhodobou mortalitu pacientů po pPCI pro akutní STEMI. S ohledem na vysokou prevalenci kardiovaskulárních onemocnění a kardiovaskulárních rizikových faktorů v České republice je cílem prokázat, že kardiovaskulární mortalita je dominantní příčinou dlouhodobé mortality u pacientů po pPCI pro akutní STEMI. Vzhledem k výrazné mezinárodní variabilitě je důležité zhodnotit situaci v populaci České republiky. Tímto by byly doplněny chybějící informace z dlouhodobého sledování.

Současně je cílem identifikovat nezávislé prediktory kardiovaskulárního úmrtí, s jejichž pomocí by bylo možné stratifikovat riziko dlouhodobé kardiovaskulární mortality.

Ke stratifikaci rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality u pacientů po pPCI pro STEMI je cílem sestavení prediktivního modelu založeného na identifikovaných nezávislých prediktorech dlouhodobé kardiovaskulární mortality.

Díky časnému zavedení pPCI jako terapie volby pro akutní STEMI, jsou v České republice unikátní předpoklady k analýze rozsáhlých dlouhodobých dat.

Primárním endpointem výzkumu je zhodnocení dlouhodobé celkové a kardiovaskulární mortality pacientů po pPCI pro akutní STEMI.

Sekundárními endpointy je identifikace nezávislých rizikových faktorů pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu a připravení prediktivního modelu pro stratifikaci rizika kardiovaskulárního úmrtí v dlouhodobém sledování.

2.2 Metodika

Studie byla designovaná jako retrospektivní, akademická a dvoucentrická, zaměřená na populaci pacientů léčených pro akutní STEMI v České republice. Analýza byla provedena na souboru dat Kardiocentra Nemocnice České Budějovice, a.s. a Kardiocentra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Studie byla schválena Komisí pro etiku akademické práce 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a probíhala za dodržení principů Helsinské deklarace Světové lékařské asociace.

Všichni pacienti byli v obou kardiocentrech průběžně prospektivně zařazováni do lokálních registrů akutních koronárních syndromů. Veškerá data, s výjimkou mortalitních, byla získána během iniciální hospitalizace pro STEMI. Na základě předemných registrů byla provedena retrospektivní analýza. Pacienti zahrnutí do této studie podstoupili ve všech případech pPCI a byli zahrnuti pouze jednou.

Mortalitní data byla získána ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky 14.05.2021. Data obsahovala datum úmrtí a primární příčinu úmrtí. Klasifikace primární příčiny úmrtí byla poskytnuta ve formátu „Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů“ (MKN-10). Kardiovaskulární mortalita definována diagnózami dle MKN-10 klasifikace zahrnující třídy I2xx, I4xx, I5xx a I6xx. Mortalita na nádorová onemocnění byla definována diagnózami dle MKN klasifikace zahrnující třídy Cxxx a Dxxx. Ostatní primární příčiny mortality byly hodnoceny individuálně.

Komorbidity, časové intervaly a interpretace klinických nálezů – koronarografické nálezů, echokardiografické nálezů, fyzikální vyšetření pacienta, byly hodnoceny dle

standardních definic a doporučených postupů. Komorbidity v anamnéze – arteriální hypertenze, předchozí cévní mozková příhoda, renální insuficience, diabetes mellitus, předchozí infarkt myokardu a kuřáctví byly hodnoceny na základě záznamu předchozí anamnézy v nemocničním systému a výpovědi pacienta při příjmu. Koronarografické nálezy byly hodnoceny operátérem na sále. Počet poškozených tepen byl hodnocen pomocí selektivní koronarografie. Úspěšnost pPCI byla definována jako reziduální stenóza < 20% průsvitu tepny a průtok krve koronární tepnou odpovídající v rámci klasifikace „Thrombolysis in myocardial infarction“ (TIMI) třídě 3. Echokardiografické nálezy hodnotící funkci levé komory srdeční (LV EF) byly hodnoceny na základě vyšetření provedených během iniciální hospitalizace. Třída srdečního selhání dle klasifikace Killip byla hodnocena během příjmu do CathLab. V rámci studie byli analyzováni pouze pacienti léčení pro akutní STEMI. Akutní STEMI byl definován jako 24hodinový interval od vzniku obtíží pacienta do intervence v CathLab. Typ infarktu myokardu byl stanoven dle závěrečné diagnózy v propouštěcí zprávě. Do hodnocení byly zahrnuty pouze infarkty myokardu přední a spodní stěny z důvodu jasné identifikace na EKG. „Doba od počátku bolesti do CathLab“ byla definována jako doba od počátku obtíží pacienta udávaná pacientem, eventuálně dle svědka, do dostavení se do CathLab. Časná mortalita na STEMI byla statisticky znázorněna pomocí landmark analýzy provedené 1 rok od infarktu [94].

2.3 Analyzovaná populace

Populace pacientů byla selektována z prospektivních registrů Kardiocentra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a Kardiocentra Nemocnice České Budějovice, a.s.

Zahrnuti byli pacienti, kteří podstoupili pPCI pro akutní STEMI mezi březnem 2008 až prosincem 2019 v Kardiocentru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a lednem 2010 až prosincem 2019 v Kardiocentru Nemocnice České Budějovice, a.s.

Celkem bylo do výzkumu zahrnuto 5263 pacientů.

Jednotlivé rizikové faktory byly do prospektivních registrů selektovány na základě známých rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční. Jednotlivé parametry charakteristiky populace byly hodnoceny dle standardních definic a doporučených postupů.

2.4 Statistická analýza

Zhodnocení normality dat bylo provedeno s využitím Kolmogorova-Smirnova testu dobré shody. Kontinuální proměnné byly prezentovány jako průměry a směrodatné odchylky. Kontinuální proměnné byly analyzovány s využitím Studentova t-testu nebo Mann-Whitney U-testu. Kategoriální proměnné byly analyzovány s využitím chí-kvadrát testu a Fisherova přesného testu. Kaplan-Meierova analýza přežití byla využita k vypočtení celkového přežívání pacientů v různých časových intervalech. Log rank test byl využit ke zhodnocení rozdílů v přežití mezi jednotlivými skupinami pacientů. Landmark analýza byla využita ke zhodnocení vlivu jednotlivých prediktorů na mortalitu. Logistická regrese byla zhotovena k posouzení vlivu vybraných prediktorů na kardiovaskulární mortalitu. Jednotlivé prediktory mortality v univariantské analýze s p-hodnotou $< 0,05$ byly dále hodnoceny pomocí zpětného logistického regresního modelu. Prediktory, které přetrvaly signifikantní s p-hodnotou $< 0,05$ byly zahrnuty do finálního modelu. ROC křivka (receiver operating characteristic curve) byla využita k analýze

rizikového skóre. Hosmer-Lemeshowův test dobré shody byl využit ke kalibraci modelu.

Výsledky byly hodnoceny jako statisticky významné s p-hodnotou $< 0,05$.

Pro statistickou analýzu byl využit SPSS Statistics software, verze 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Grafická analýza byl provedena s využitím Sigma Plot, verze 14 [94].

2.5 Základní charakteristika populace

Průměrný věk pacientů v době iniciální hospitalizace pro STEMI byl $63,9 \pm 12,8$ let. Muži tvořili 70,7% pacientů. Anamnéza arteriální hypertenze byla přítomna u 53,4%. Cévní mozkovou příhodu (ischemickou či hemorhagickou) prodělalo 4,8% pacientů. Anamnézu renální insuficience (bez ohledu na stupeň) mělo 2,5% pacientů. Diabetes mellitus (bez ohledu na typ) byl přítomen u 22,0% pacientů. Pouze 14,8% pacientů mělo již v osobní anamnéze infarkt myokardu a 1,9% anamnézu srdečního selhání. Aktivní kuřáctví přiznalo 56,7% pacientů.

Výskyt STEMI spodní stěny byl mírně vyšší oproti výskytu STEMI přední stěny, 47,6% oproti 41,9% pacientů. Nemoc 1 tepny byla dominantním koronarografickým nálezem v 48,5% případů. Úspěšnost katetrizační intervence byla 95,9%. Ejekční frakce levé komory se pohybovala nad 50% u 62,5% pacientů, přičemž pacienti katetrizovaní pro akutní STEMI se dominantně nacházeli v třídě I klasifikace Killip pro srdeční selhání.

Tabulka 2.

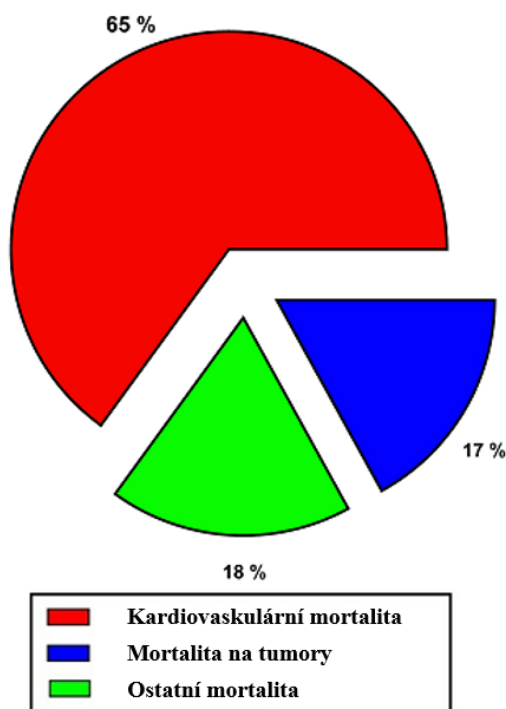
Tabulka 2. Základní charakteristika populace. Upraveno z [94].

Základní charakteristika populace	
<u>Základní charakteristika</u>	
Věk (roky, průměrná hodnota ± směrodatná odchylka)	63,9 ± 12,8
Pohlaví (ženy/muži)	29,3%/70,7%
<u>Anamnéza při přijetí</u>	
Známa arteriální hypertenze	53,4%
Předchozí cévní mozková příhoda	4,8%
Známa renální insuficience	2,5%
Známy diabetes mellitus	22,0%
Předchozí infarkt myokardu	14,8%
Předchozí srdeční selhání	1,9%
Aktivní kuřáci	56,7%
<u>Klinický stav při přijetí a před dimisí</u>	
Doba od počátku bolesti do CathLab (min, průměrná hodnota ± směrodatná odchylka)	263,3 ± 266,6
Třída Killip	
Třída 1	84,0%
Třída 2	7,0%
Třída 3	1,8%
Třída 4	5,8%
Lokalizace STEMI	
Přední stěna/spodní a zadní stěna/ostatní STEMI	41,9%/47,6%/10,5%
Koronarografie	
Nemoc jedné tepny	48,5%
Nemoc dvou tepen	29,0%
Nemoc tří tepen	21,5%
Úspěšná pPCI	95,9%
LV EF %	
LV EF > 50%	62,5%
LV EF 30-49%	33,5%
LV EF < 30%	4,0%
<i>STEMI – infarkt myokardu s elevací ST úseku; pPCI – primární perkutánní koronární intervence; LV EF – ejekční frakce levé komory; CathLab – katetrizační laboratoř</i>	

2.6 Dosažené výsledky

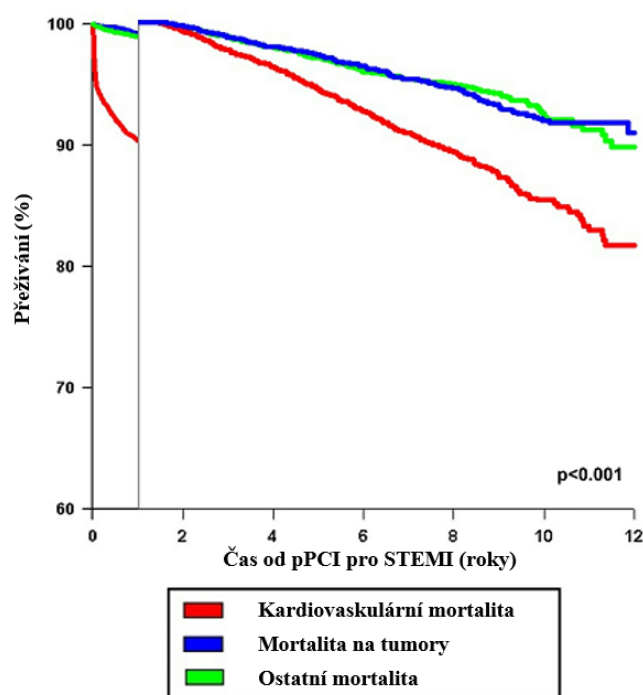
2.6.1 Dlouhodobá celková mortalita

Pacienti byli sledováni od března 2008 do září 2020. Medián doby sledování byl 5,1 roku. Celková mortalita během sledování byla 26,5%. Kardiovaskulární mortalita byla nejčastější příčinou úmrtí a tvořila 65%. Nekardiovaskulární mortalita tvořila 35%, z toho mortalita asociovaná s tumory tvořila 17% [94]. *Graf 1.*



Graf 1. Přehled celkové mortality. Upraveno z [94].

Kardiovaskulární mortalita dominovala jak v časně mortalitě do 1 roku od pPCI pro akutní STEMI, tak i v dlouhodobém sledování do 12 let. *Graf 2.*



Graf 2. Srovnání zastoupení mortalit do 1 roku a do konce sledování. Upraveno z [94].

Nejčastější příčinou celkové kardiovaskulární mortality (časné i dlouhodobé) byl infarkt myokardu, který byl zodpovědný za více než čtvrtinu úmrtí (27,1%) [94].

Celkem zemřelo 1399 pacientů, z toho 238 pacientů mělo mortalitu asociovanou s tumory (17,0%). Dominantní podíl tvořili muži 73,5%. Nečastějšími příčinami byly identifikovány zhoubné tumory dýchací soustavy a nitrohručních orgánů v 65 případech, zhoubné tumory trávicího ústrojí v 45 případech a zhoubné tumory močového ústrojí ve 21 případech [94].

2.6.2 Dlouhodobá kardiovaskulární mortalita

Na základě analýzy bylo zjištěno, že pacienti, kteří zemřeli z kardiovaskulárních příčin byli signifikantně starší v době akutního STEMI ($73,7 \pm 11,7$ let) oproti ostatním pacientům ($61,9 \pm 12,0$ let). Kardiovaskulární mortalita byla vyšší u žen 24,3% než u mužů 14,3% ($p < 0,001$). Ženy však byly signifikantně starší $77,2 \pm 11,2$ let oproti mužům

71,2 ± 11,6 let ($p < 0,001$). Doba od vzniku obtíží do pPCI neměla signifikantní vliv na kardiovaskulární mortalitu v dlouhodobém sledování pacientů ($p = 0,102$) a pohybovala se v obou případech okolo 4,5 hodiny [94].

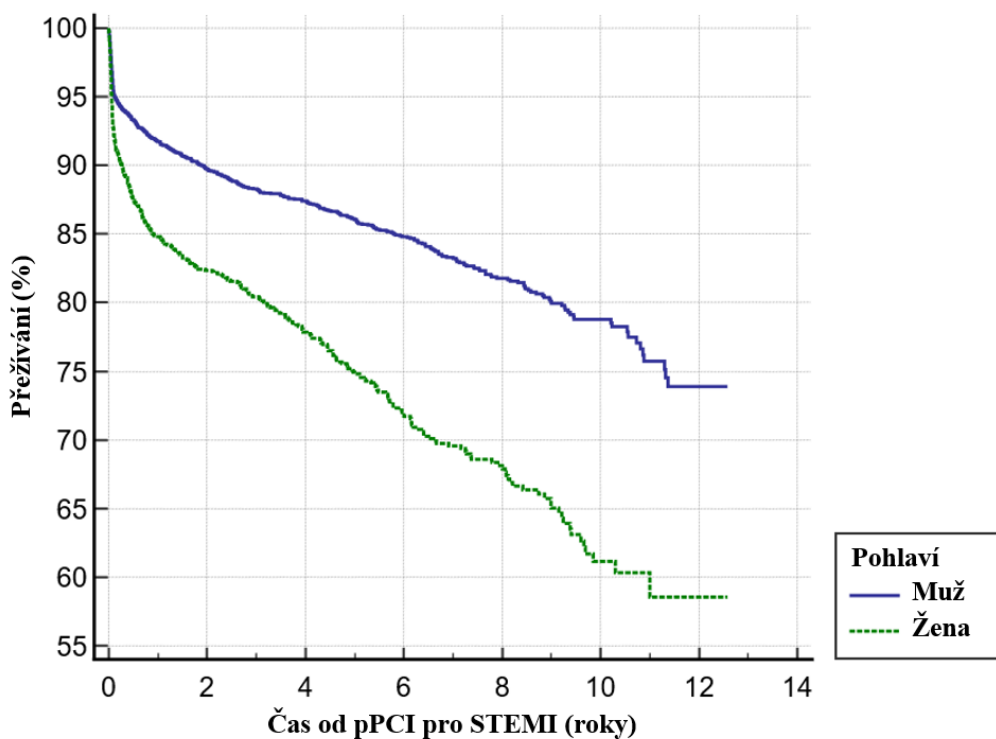
Nejčastější vykázanou příčinou úmrtí byla u pacientů ischemická choroba srdeční jako kombinace akutních a chronických forem v 696 případech (49,7%). Srdeční selhání bylo zodpovědné za 56 případů úmrtí (4,0%). Cévní mozková příhoda (ischemická či hemorhagická) byla příčinou úmrtí v 53 případech (3,8%).

Tabulka 3. Kardiovaskulární mortalita. Upraveno z [94].

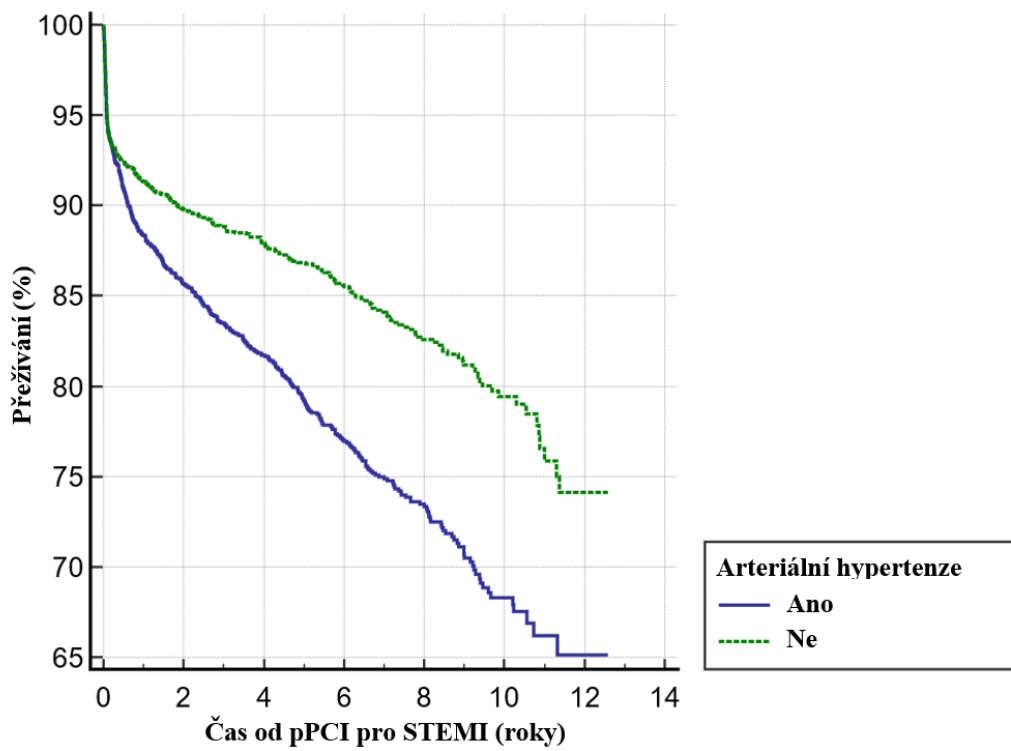
Kardiovaskulární mortalita			
Kardiovaskulární úmrtí	Ne (n=4352)	Ano (n=911)	p-hodnota
Základní charakteristika			
Věk (roky, průměr ± směrodatná odchylka)	61,9 ± 12,0	73,7 ± 11,7	<0,001
Pohlaví (ženy/muži)	75,7%/85,7%	24,3%/14,3%	<0,001
Anamnéza při přijetí			
Známá arteriální hypertenze	14,0%	20,1%	<0,001
Předchozí cévní mozková příhoda	22,2%	51,7%	<0,001
Známá renální insuficience	22,7%	56,3%	<0,001
Známý diabetes mellitus	15,3%	24,3%	<0,001
Předchozí infarkt myokardu	21,6%	35,1%	<0,001
Předchozí srdeční selhání	9,9%	18,5%	<0,001
Aktivní kuřáctví	15,9%	8,1%	<0,001
Klinický stav při přijetí a před dimisí			
Doba od bolesti do CathLab (min, průměrná hodnota ± směrodatná odchylka)	261,6 ± 269,6	269,0 ± 256,4	0,102
Třída Killip			<0,001
Třída 1	87,6%	12,4%	
Třída 2	64,6%	35,4%	
Třída 3	55,7%	44,3%	
Třída 4	43,2%	56,8%	
Lokalizace STEMI			0,001
Přední STEMI	81,2%	18,8%	
Spodní/zadní STEMI	84,9%	15,1%	
Koronarografie			<0,001
Nemoc jedné tepny	88,7%	11,3%	
Nemoc dvou tepen	83,0%	17,0%	
Nemoc tří tepen	70,1%	29,9%	
Úspěšná pPCI	84,2%	15,8%	<0,001
Neúspěšná pPCI	49,2%	50,8%	
LV EF %			<0,001
LV EF > 50%	91,2%	8,8%	
LV EF 30-49%	77,2%	22,8%	
LV EF < 30%	39,7%	60,3%	
<i>STEMI – infarkt myokardu s elevacemi ST úseku; pPCI – primární perkutánní koronární intervence; LV EF – ejekční frakce levé komory; CathLab – katetrizační laboratoř</i>			

2.6.3 Univariantní prediktory

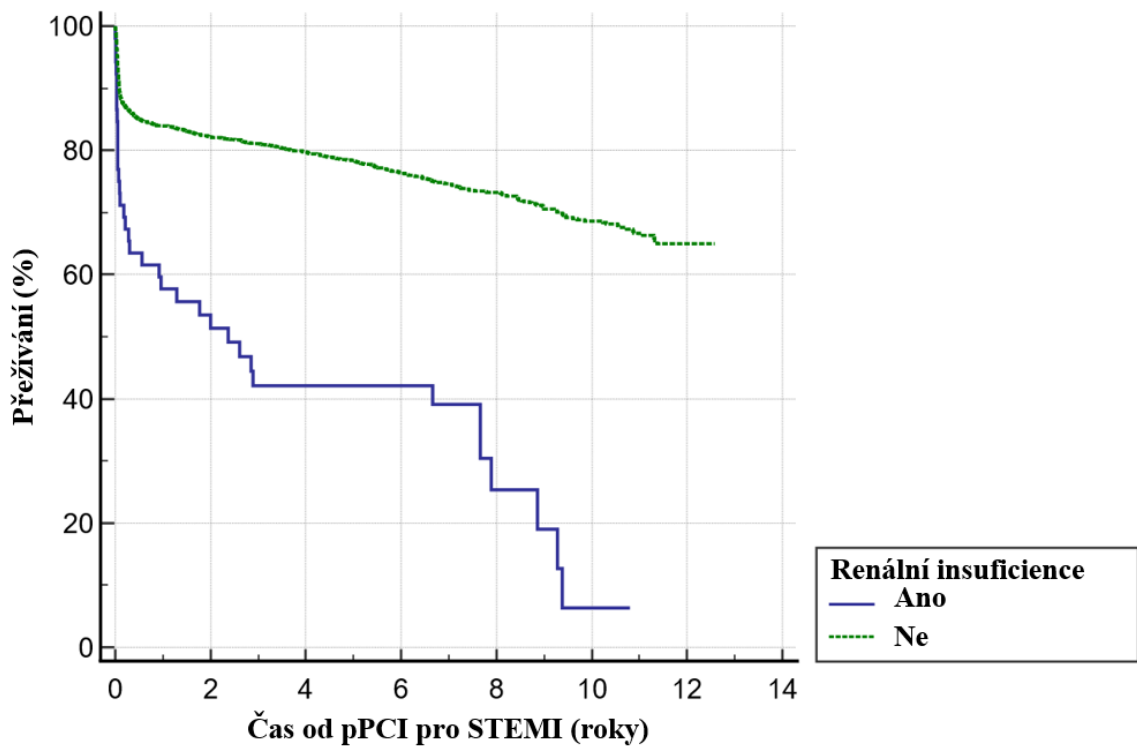
Na základě univariantní analýzy byly identifikovány rizikové faktory s významným vlivem na kardiovaskulární mortalitu. Mezi tyto faktory patří věk ($p < 0,001$) a pohlaví ($p < 0,001$). Dále pak anamnéza arteriální hypertenze ($p < 0,001$), cévní mozkové příhody ($p < 0,001$), renální insuficience ($p < 0,001$), diabetu mellitu ($p < 0,001$), infarktu myokardu ($p < 0,001$), srdečního selhání ($p < 0,001$), aktivního kuřáctví ($p < 0,001$), třída Killip srdečního selhání při akutním STEMI ($p < 0,001$), lokalizace STEMI ($p = 0,001$), mnohočetné poškození koronárních tepen ($p < 0,001$), úspěšnost pPCI ($p < 0,001$) a LV EF během hospitalizace pro STEMI ($p < 0,001$) [94].



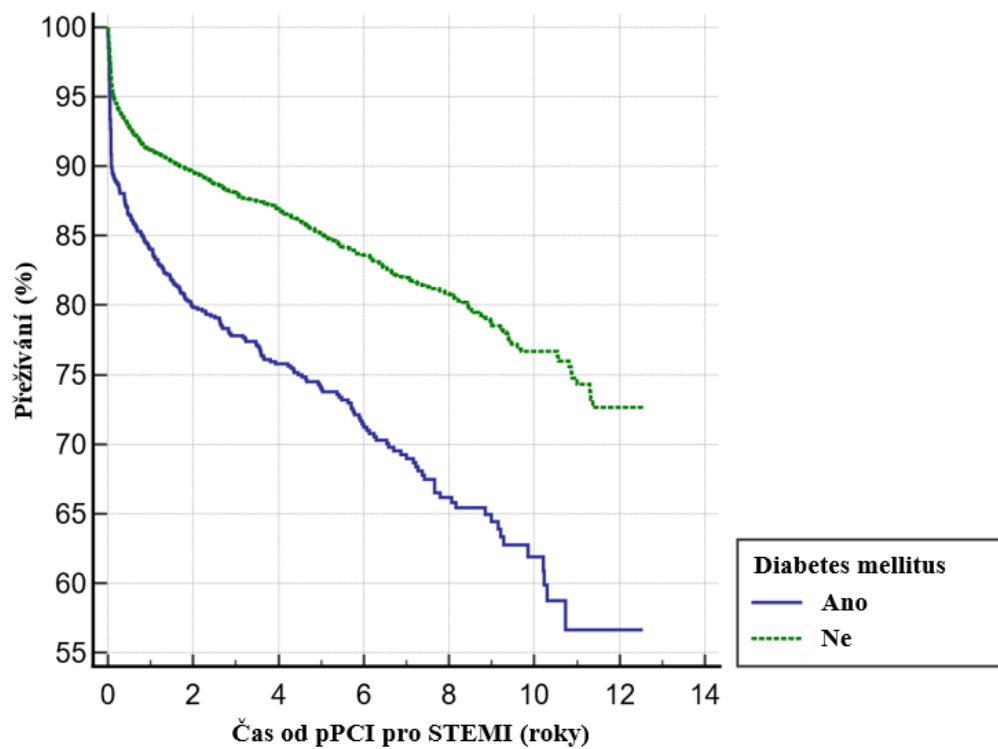
Graf 3. Analýza přežívání pacientů dle pohlaví.



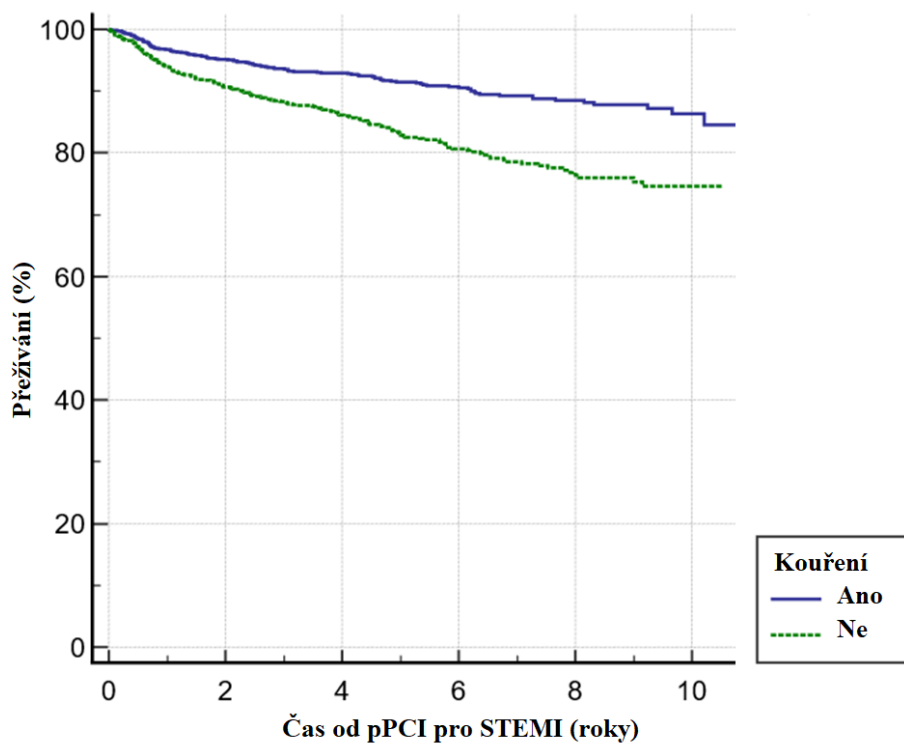
Graf 4. Analýza přežívání pacientů dle přítomnosti arteriální hypertenze.



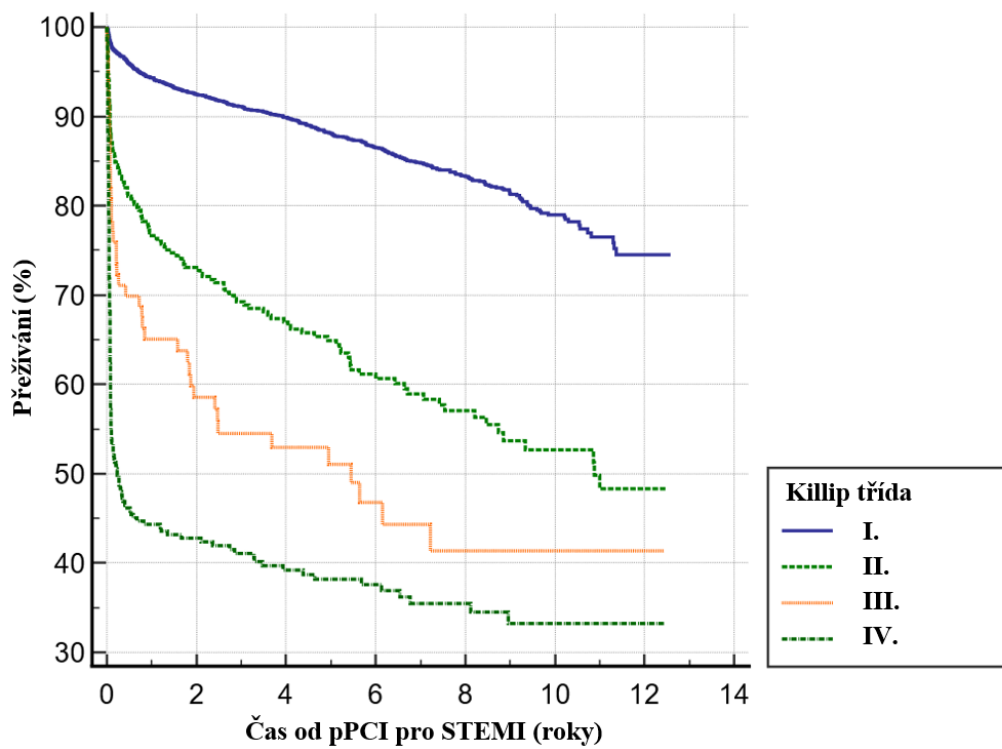
Graf 5. Analýza přežívání pacientů dle anamnézy renální insuficience.



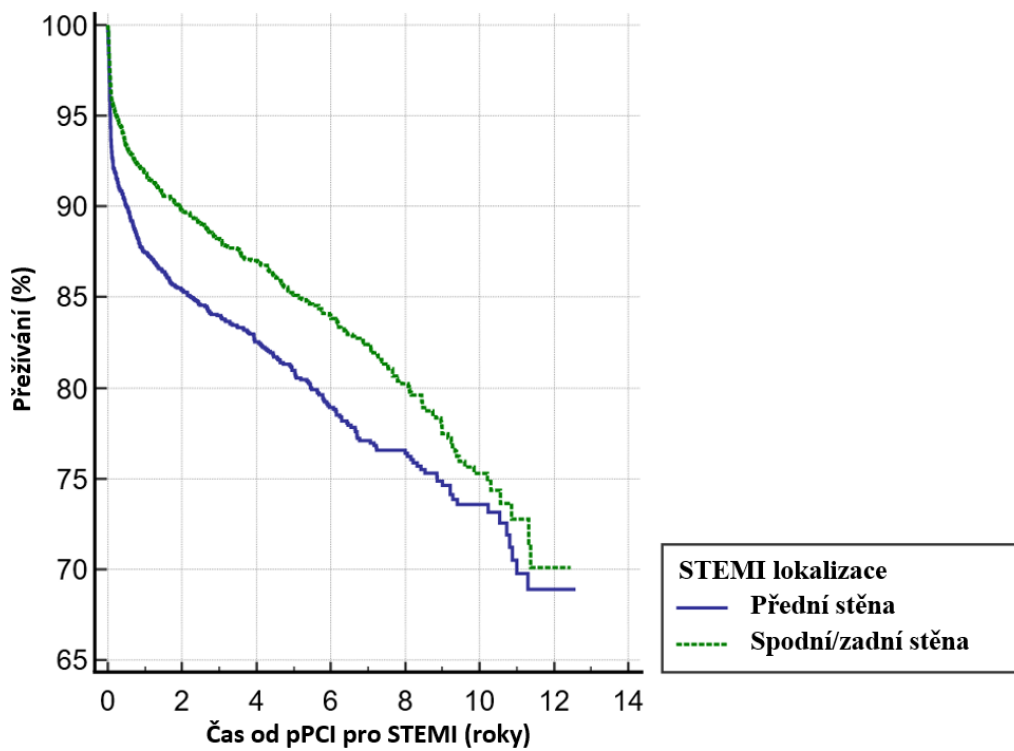
Graf 6. Analýza přežívání pacientů dle přítomnosti diabetu mellitu.



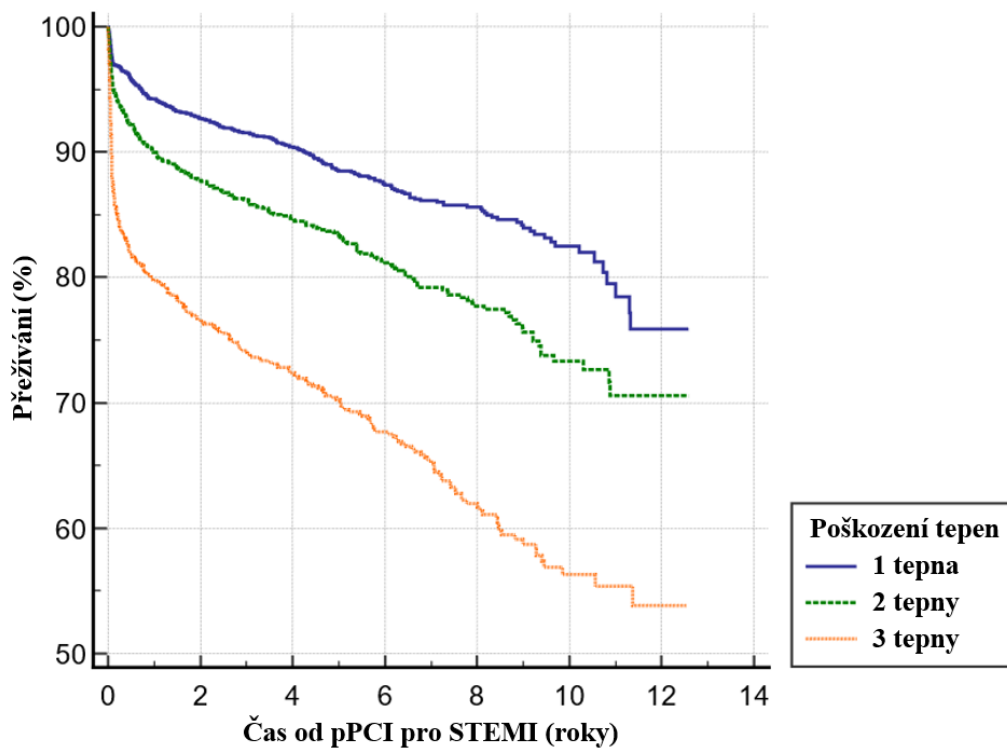
Graf 7. Analýza přežívání pacientů dle anamnézy kouření.



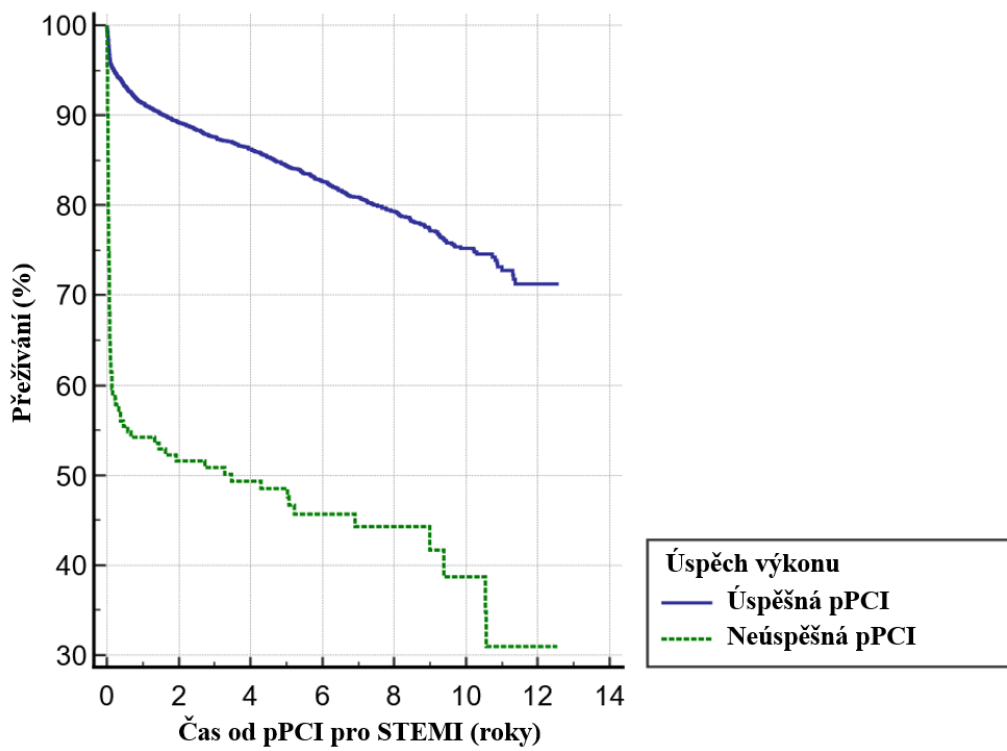
Graf 8. Analýza přežívání pacientů dle třídy Killip v akutní fázi infarktu myokardu.



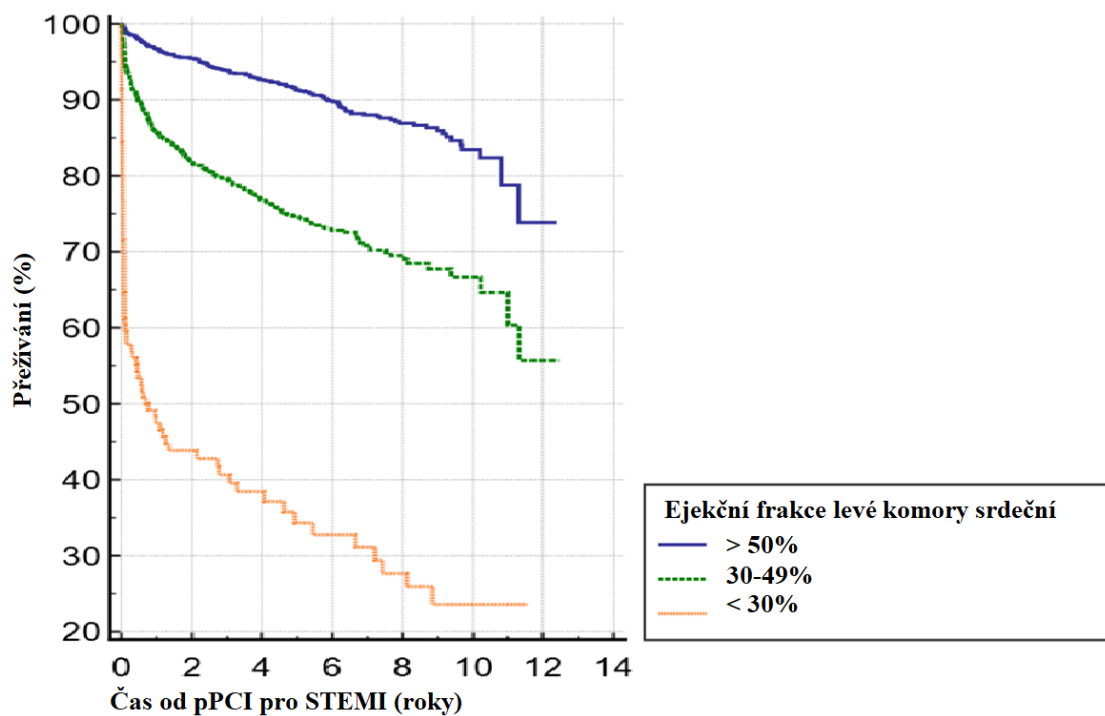
Graf 9. Analýza přežívání pacientů dle lokalizace STEMI.



Graf 10. Analýza přežívání pacientů dle rozsahu koronárního postižení.



Graf 11. Analýza přežívání pacientů dle úspěšnosti výkonu. pPCI, primární perkutánní koronární intervence.



Graf 12. Analýza přežívání pacientů dle ejekční frakce levé komory srdeční.

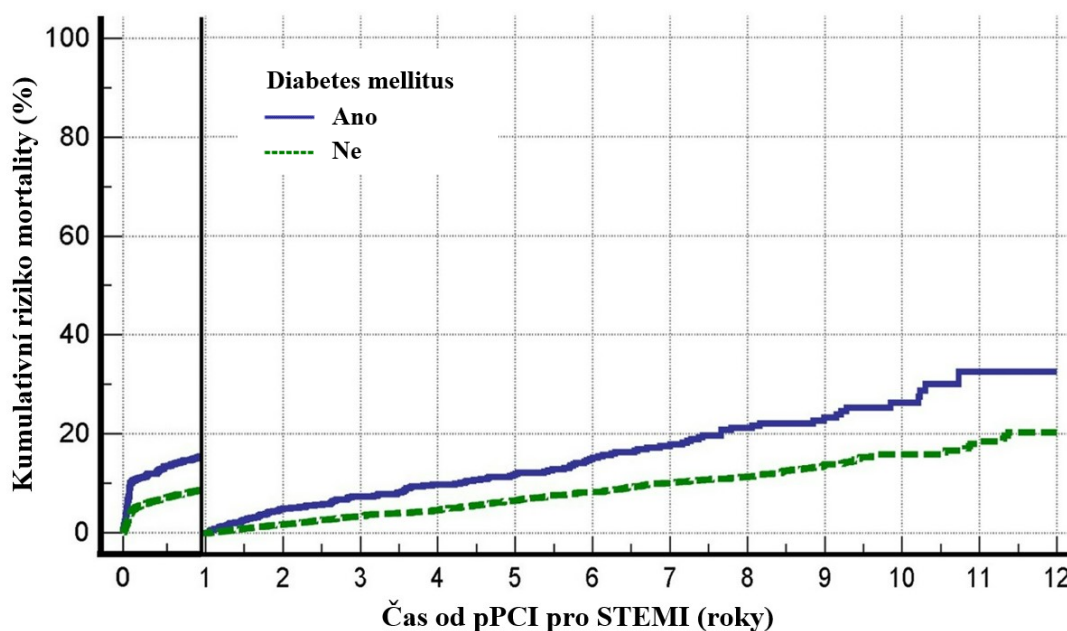
2.6.4 Multivariantní prediktory

Na základě regresní analýzy univariantní prediktorů byly identifikovány nezávislé prediktory pro kardiovaskulární mortalitu. Multivariantní analýza identifikovala jako významné prediktory věk v době akutního STEMI ($p < 0,0001$), anamnézu diabetu mellitu ($p = 0,0314$), anamnézu renální insuficience ($p = 0,0202$), anamnézu srdečního selhání ($p = 0,0025$), třídu srdečního selhání Killip v době akutního STEMI ($p < 0,0001$) a úspěch pPCI pro akutní STEMI ($p = 0,0019$).

S využitím výše zmíněných prediktorů byl sestaven prediktivní model ke stratifikaci rizika kardiovaskulární mortality [94].

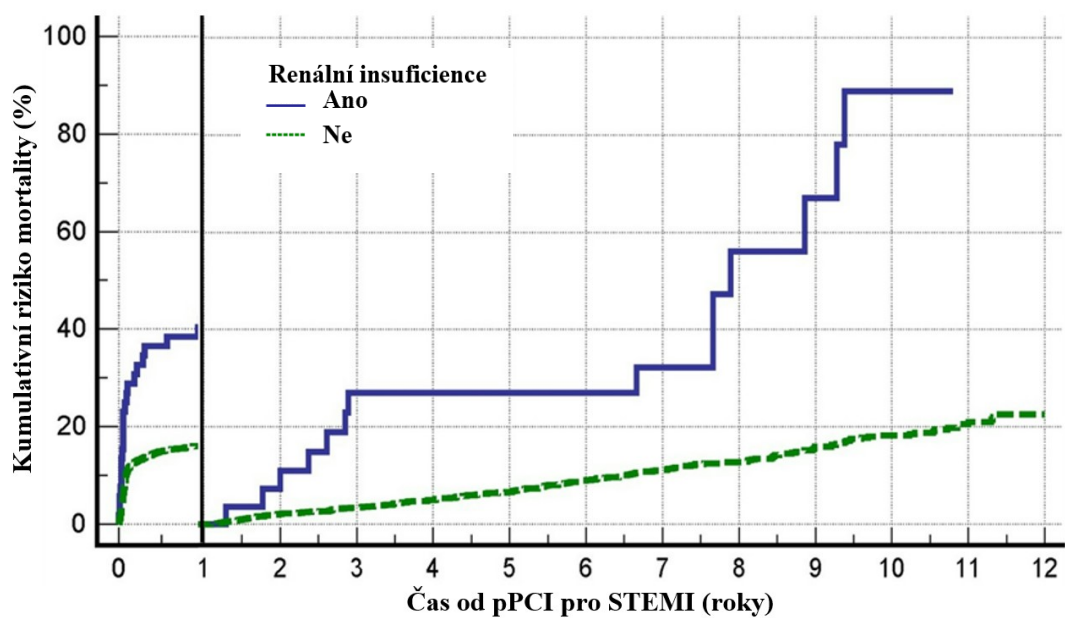
2.6.5 Landmark analýza

Ke zhodnocení časné a dlouhodobé kardiovaskulární mortality pro jednotlivé prediktory byla zhotovena landmark analýza. K vyloučení vlivu časné mortality na STEMI byla tato stanovena jako mortalita do 1 roku od akutního STEMI, následná mortalita byla hodnocena jako dlouhodobá. Landmark analýza pro vybrané prediktory je prezentována níže [94]. Graf 13-18.



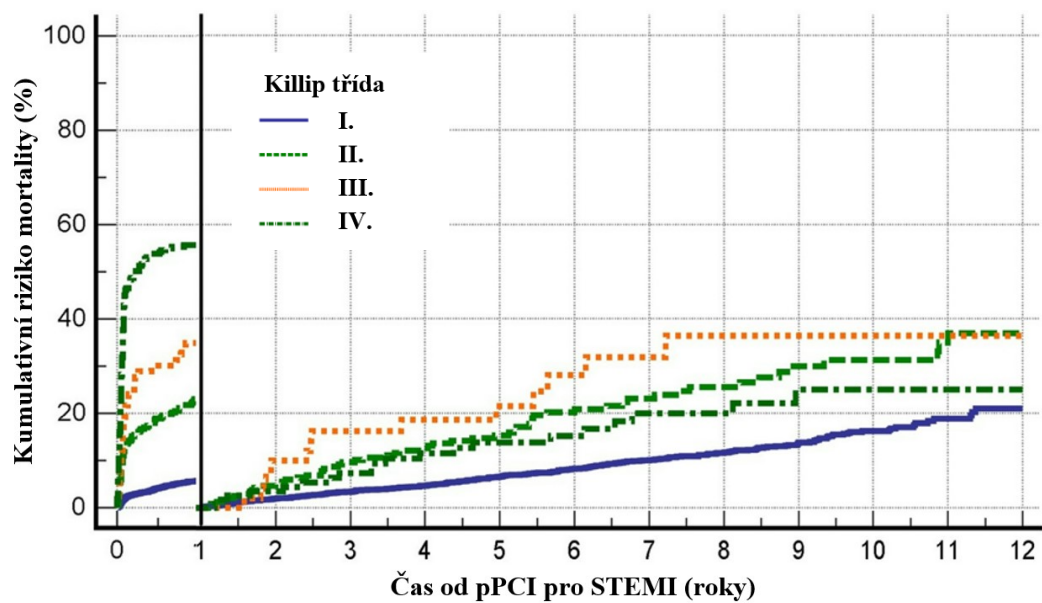
Graf 13. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality u pacientů s diabetem mellitem.

Upraveno z [94].



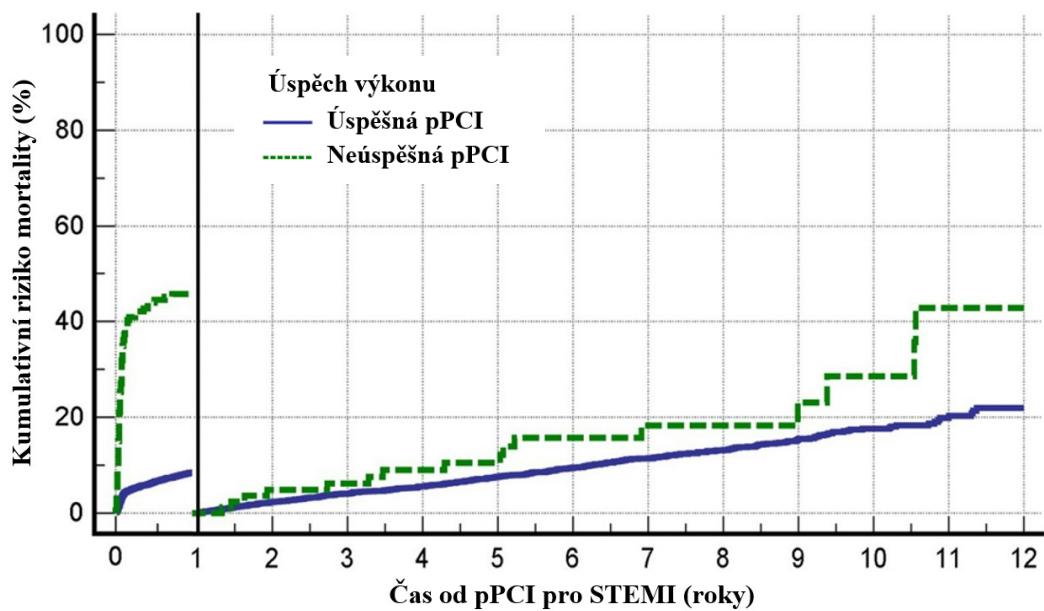
Graf 14. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality u pacientů s renální insuficiencí.

Upraveno z [94].



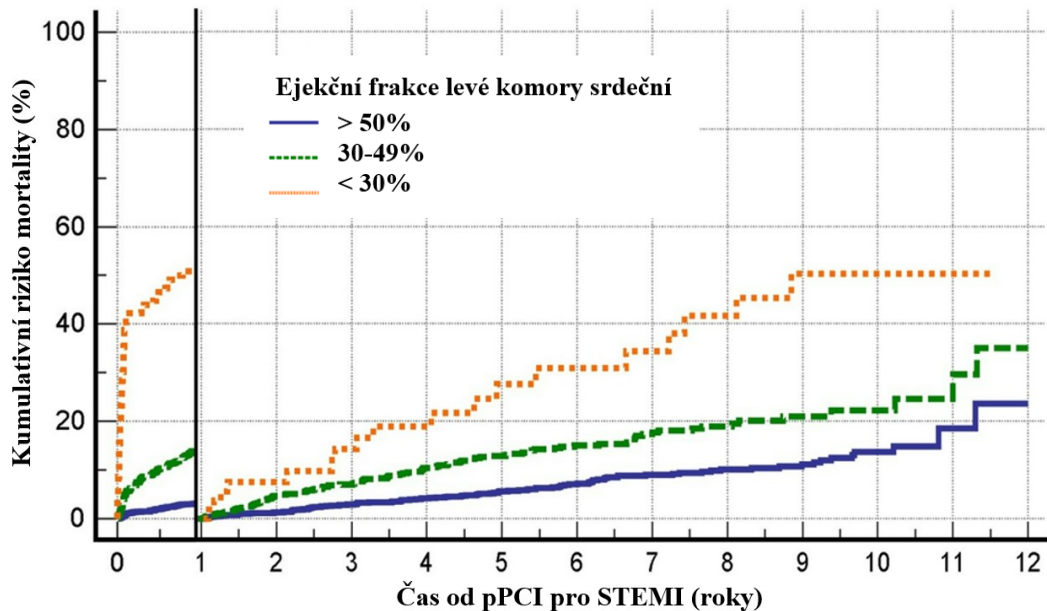
Graf 15. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality pacientů dle třídy Killip.

Upraveno z [94].



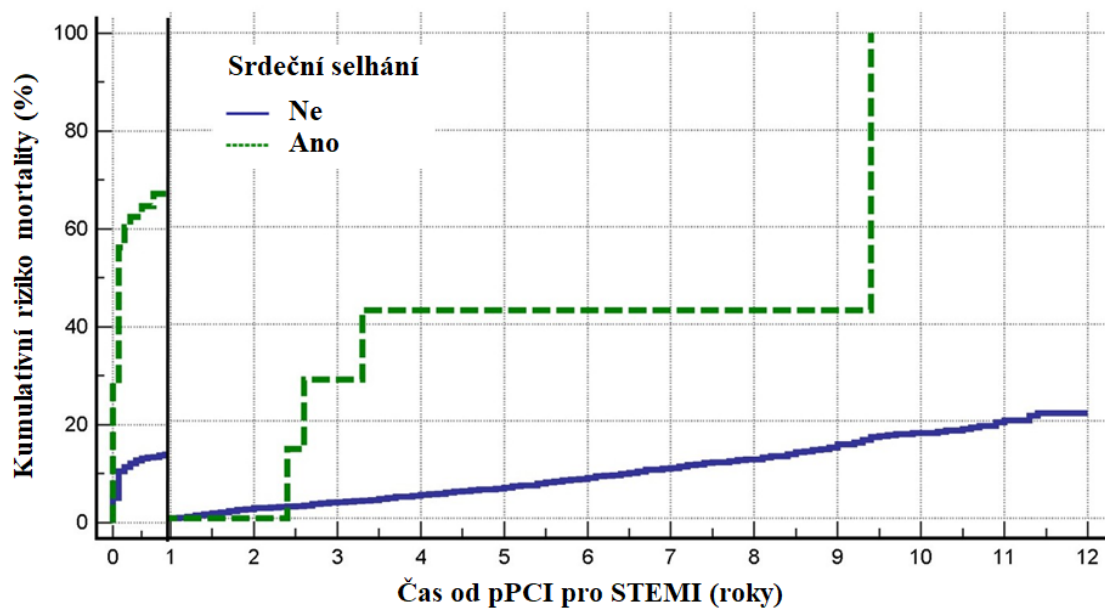
Graf 16. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality pacientů dle úspěšnosti výkonu.

Upraveno z [94].

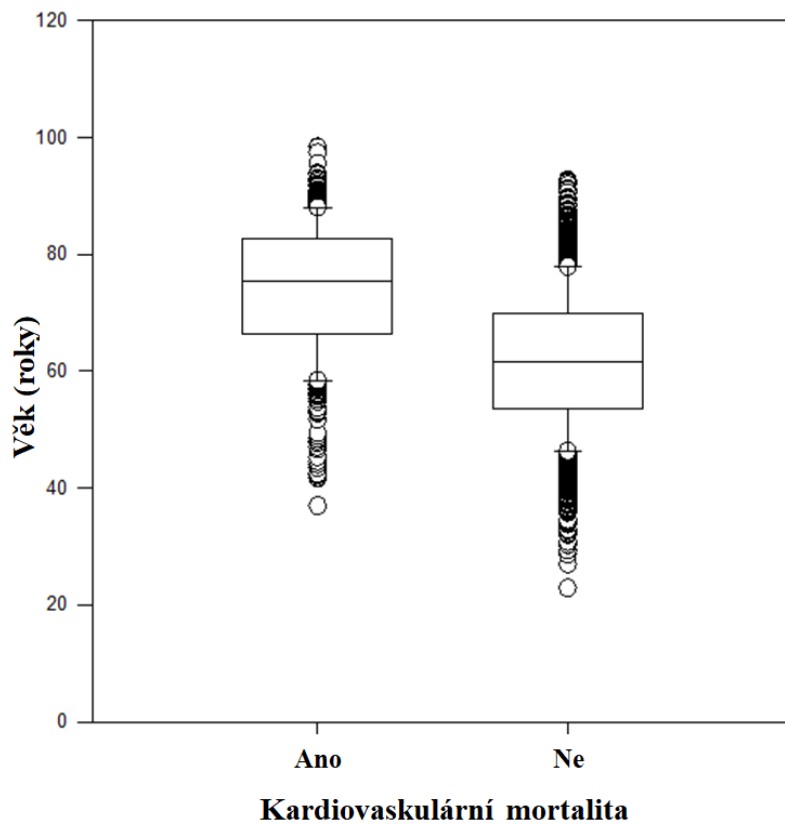


Graf 17. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality pacientů dle ejekční frakce levé komory srdeční.

Upraveno z [94].



Graf 18. Landmark analýza časné a dlouhodobé mortality u pacientů se srdečním selháním.



Graf 19. Kardiovaskulární mortalita dle věku.

2.6.6 Prediktivní model

Pomocí multivariantní analýzy byly identifikovány prediktory pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu a následně byly využity k vytvoření prediktivního modelu kardiovaskulární mortality. *Tabulka 4.* Prediktivní model byl sestaven s vysokou diskriminační hodnotou (C-statistic 0,836), přičemž Hosmer-Lemeshow test neprokázal signifikantní rozdíl mezi predikovanou a observovanou mortalitou ($p = 0,0969$) [94].

Graf 20.

Rovnice pro predikci dlouhodobé mortality z kardiovaskulárních příčin je uvedena níže:

$\text{logit } p = - 8,737 + (0,330 \times \text{anamnéza diabetu mellitu})$

$+ (0,731 \times \text{třída Killip})$

$+ (0,722 \times \text{anamnéza renální insuficience})$

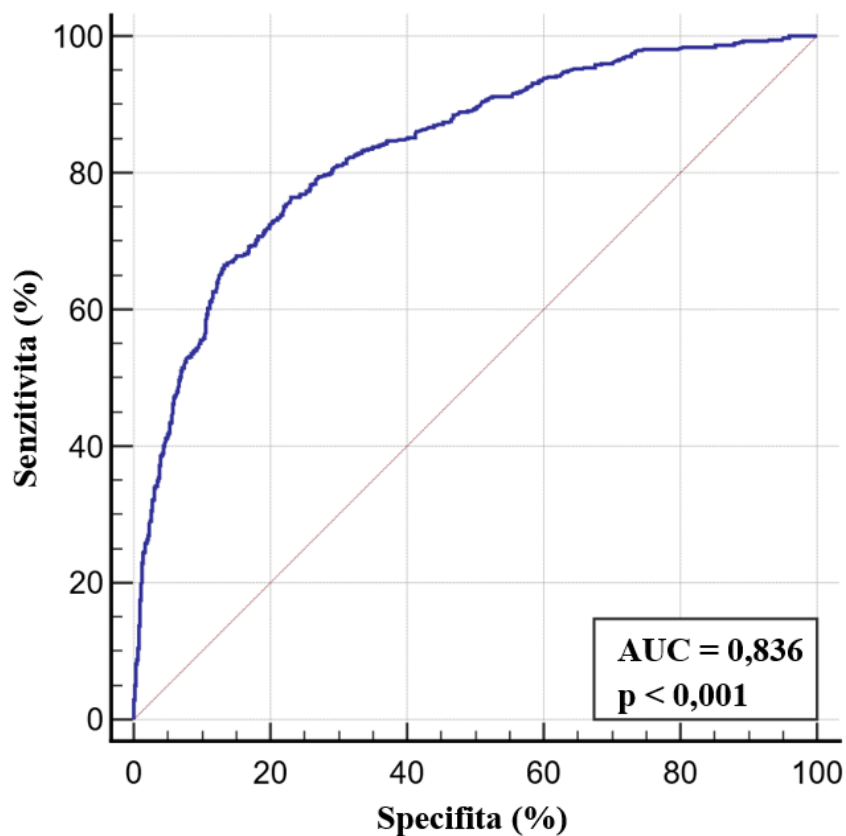
$+ (1,246 \times \text{anamnéza srdečního selhání})$

$+ (0,015 \times \text{úspěch pPCI})$

$+ (0,091 \times \text{věk})$

Tabulka 4. Prediktivní model kardiovaskulární mortality. Upraveno z [94].

Prediktivní model kardiovaskulární mortality			
	Odds ratio	95% interval spolehlivosti	p-hodnota
Anamnéza při přijetí			
Věk	1,0950	1,0839 to 1,1063	<0,0001
Známý diabetes mellitus	1,3915	1,0873 to 1,7808	0,0314
Známá renální insuficience	2,0586	1,1224 to 3,7757	0,0202
Předchozí srdeční selhání	3,4773	1,6171 to 7,4774	0,0025
Klinický stav při přijetí			
Třída Killip	2,0780	1,8760 to 2,3019	<0,0001
Úspěšná/neúspěšná pPCI	1,0153	1,0049 to 1,0259	0,0019
<i>pPCI – primární perkutánní koronární intervence</i>			



Graf 20. Receiver operating characteristic curve. AUC, area under curve. Upraveno z [94].

Na základě rovnice prediktivního modelu lze stanovit riziko dlouhodobé kardiovaskulární mortality.

Stratifikace dlouhodobé kardiovaskulární mortality je založena na datech z iniciální hospitalizace. Výsledkem je možnost časné identifikace jedinců ve vysokém riziku kardiovaskulární mortality.

3. Limitace

V rámci studie bylo zjištěno několik limitací. Nejvýznamnější limitací byla retrospektivita studie, která neumožnila optimalizaci zadávaných dat do iniciálních prospektivních registrů, z kterých tato studie vycházela. Některé hodnocené komorbidity jako renální insuficience a diabetes mellitus nebylo možné hodnotit přesněji vzhledem k chybějícím údajům o stupni onemocnění. Zcela jistě by exaktnější vyhodnocení prediktorů s ohledem na glykovaný hemoglobin u diabetu mellitu či odhad glomerulární filtrace u renální insuficience vedlo ke zpřesnění prediktivního modelu.

Limitace byla spatřena též v analýze dvou ne zcela identických registrů, které bylo nutno vzájemně integrovat. S ohledem na tuto skutečnost obsahovala analyzovaná verze prospektivního registru Nemocnice České Budějovice, a.s. pouze pacienty, kteří přežili hospitalizaci pro akutní STEMI. Naproti tomu analyzovaná verze registru Fakultní nemocnice Královské Vinohrady obsahovala veškeré pacienty, kteří podstoupili pPCI pro akutní STEMI. S ohledem na tuto skutečnost byla provedena landmark analýza po 1 roce od pPCI pro akutní STEMI s cílem vyloučit kardiovaskulární mortalitu asociovanou s úvodním infarktem myokardu.

Vzhledem k rozsáhlé databázi pacientů po pPCI pro akutní STEMI vzniklé integrací dvou prospektivních registrů byl původní záměr vyhodnotit i velké nežádoucí kardiovaskulární události. S ohledem na platnou legislativu v České republice nebyla extrakce těchto dat ze strany Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky umožněna.

Další limitací bylo omezené množství pacientů s některými komorbiditami. Vyšší zastoupení pacientů s anamnézou srdečního selhání, renální insuficience, cévních

mozkových příhod a některých dalších komorbidit by umožnil přesnější analýzu rizikových faktorů.

Hodnocení pPCI bylo limitováno chybějícími informacemi o detailech výkonu. Analýza dalších parametrů jako využití jednotlivých variant stentů – BMS, DES, či biodegradabilních stentů by mohla přinést cenné informace.

Před využitím sestaveného prediktivního modelu pro klinické účely by bylo vhodné provést jeho validaci na nezávislých datech.

4. Diskuze

Analýza dlouhodobé kardiovaskulární mortality u pacientů po pPCI pro STEMI v České republice odhalila dominanci kardiovaskulární mortality u pacientů v dlouhodobém sledování. Z kardiovaskulárních příčin úmrtí jednoznačně převažuje mortalita kardiální. Dominance kardiovaskulární mortality byla prokázána i ve studii [39]. S ohledem na již provedené studie v některých populacích dominuje dlouhodobé mortalitě nekardiovaskulární etiologie [38][40][42]. Příčinou této difference může být rozdílný životní styl a s tím související rozdílná prevalence rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění v daných populacích. Česká republika se řadí k zemím s vysokou prevalencí rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění [58].

Studie identifikovala nezávislé rizikové faktory pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu jako pokročilý věk v době akutního STEMI, anamnézu diabetu mellitu, anamnézu renální insuficience, anamnézu srdečního selhání, třídu srdečního selhání Killip v době akutního STEMI a úspěch pPCI pro akutní STEMI. Tyto rizikové faktory jsou obdobné dosud publikovaným nezávislým rizikovým faktorům na základě analýzy „CREDO-Kyoto AMI“ registru [40], kde byly identifikovány nezávislé rizikové faktory pro dlouhodobou kardiální mortalitu jako pokročilý věk, anamnéza renální insuficience, anamnéza jaterní cirhózy a anamnéza srdečního selhání.

Výsledky této práce jsou unikátní v sestavení prediktivního modelu na podkladě identifikovaných nezávislých prediktorů pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu. Časné stratifikační modely dlouhodobého rizika kardiovaskulární mortality v sekundární prevenci po pPCI pro STEMI nejsou zatím běžně dostupné. Předností toho stratifikačního modelu je možnost zhodnocení rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality na základě

dat z iniciální hospitalizace. Současně též umožňuje odhad rizika bez předchozí znalosti klinických symptomů daného pacienta.

Pacienti po dimisi po prodělané pPCI pro akutní STEMI jsou v České republice dlouhodobě dispenzarizováni ambulantními kardiology. V současné době je však s ohledem na stárnutí populace a s tím související vzrůstající prevalenci kardiovaskulárních onemocnění nedostatek ambulantních kardiologů poskytujících sekundárně preventivní kardiologickou péči.

Za dostupnost zdravotní péče v České republice zodpovídají zdravotní pojišťovny, které jsou povinny zajistit regionálně a časově dostupnou zdravotní péči na základě Nařízení vlády č. 307/2012 Sb. V souvislosti s tím Ministerstvo zdravotnictví České republiky poskytuje pacientům podporu k nalezení příslušného lékaře na webových stránkách <https://nedostupnapece.mzcr.cz/>. Pomocí kontaktního formuláře zdravotní pojišťovna pomůže pacientovi nalézt dispenzarizujícího lékaře.

V klinické praxi je však zmíněný postup zajišťující pro každého pacienta dispenzarizujícího lékaře obtížné aplikovat. Zásadním problémem je omezená mobilita starších a polymorbidních pacientů. Zdravotní pojišťovny jsou sice schopny zajistit péči dle zákona, mnohdy však v jiném městě vzdáleném i desítky kilometrů. Tímto se zdravotní péče stává často lokálně nedostupnou.

V návaznosti na tento problém, může být variabilita intenzity sekundárně preventivního dlouhodobého sledování řešením pro optimalizaci četnosti nezbytných kontrol u jednotlivých skupin pacientů stratifikovaných dle rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality. Výše zmíněný model umožňuje provést stratifikaci rizika již během iniciální hospitalizace. Výsledkem by tak mohlo být uvolnění dispenzárních kapacit u

ambulantních specialistů pro vysoce rizikové pacienty, přičemž asymptomatictí pacienti s nízkým rizikem by byli sledováni dominantně cestou praktických lékařů.

Další možností využití časného odhadu rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality je selekce rizikových pacientů k modernější a zatím hůře dostupné terapii (preskripční omezení, centrová léčba). Příkladem může být intenzifikovaná hypolipidemická terapie pomocí PCSK9 inhibitorů. Dále se jedná o využití farmak se širokým spektrem účinku, a to zejména o SGLT2 inhibitory. Některé SGLT2 inhibitory prokázaly příznivý efekt na významné rizikové faktory dlouhodobé kardiovaskulární mortality, a to srdeční selhání, renální insuficienci a diabetes mellitus 2. typu [95][96][97][98]. Využití těchto preparátů má potenciál ovlivnit dlouhodobou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu intervencí příslušných rizikových faktorů.

Klinicky významným problémem je však navzdory optimální farmakoterapii adherence pacientů k léčbě. Na podkladě rozsáhlé metaanalýzy bylo zjištěno, že dobrou adherenci k farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění má pouze 60% pacientů [99]. Dobrá adherence byla definována jako $\geq 80\%$ užívání doporučené medikace. Prevalence dobré adherence k užívání statinů byla 54%, antihypertenzní medikace 59%, antitrombotické medikace – aspirin 70% a pro antidiabetickou medikaci 69%. Rizikovými faktory pro nízkou adherenci byly identifikovány věk, pohlaví, komorbidity a polypragmatie [99].

Z výše zmíněného je tedy zřejmé, že zlepšení kardiovaskulární morbidity a mortality je závislé nejen na dostupnosti zdravotní péče, ale i adherenci pacientů k předemné léčbě. Zvýšení adherence k léčbě lze dosáhnout pomocí efektivnější edukace pacientů. V současné době lze pozorovat v klinické praxi podceňování závažnosti katetrizačních výkonů, zejména perkutánní koronární intervence (PCI), ze strany pacientů. Vzhledem k miniinvazivnímu, rychlému a téměř bezbolestnému řešení je PCI vnímána jako rutinní

péče k „pročištění“ tepen. S ohledem na to pak dochází k podcenění rizika recidivy akutních koronárních syndromů nízkou adharencí k režimovým, dietním a farmakologickým opatřením. Pacienti se během prvotního sdělování diagnózy a doporučení zaměřují spíše na informace týkající se diagnózy, nikoliv na doporučení k léčbě [100]. Dále bylo již prokázáno, že pacienti profitují z informací poskytnutých ve formě písemné a ilustrované [101][102]. Ilustrace jsou vhodné zejména pro pacienty s nižším vzděláním [102]. Problém adherence by bylo patrně možné řešit intenzivnější edukací s využitím moderních technologií (videa, podcasty) tak, aby se důležité informace dostávaly k pacientům opakovaně v dlouhodobém časovém horizontu a došlo tak k behaviorálním změnám. S tímto cílem probíhá v současnosti v České republice edukační studie DEDUCA-CZ.

V návaznosti na adharenci k terapii, režimovým a dietním opatřením je vhodné pacientům doporučit adiktologickou péči s cílem redukce aktivního kouření v sekundárně preventivní péči. Dále pak odborná pomoc při terapii obezity může vést k významnému váhovému úbytku a tím redukcí kardiovaskulární morbidity a mortality. V současné době je již k dispozici efektivní farmakoterapie pomocí glukagon-like peptide 1 agonistů, které lze využít v rámci terapie obezity [103].

Na podkladě analýzy dat bylo též zjištěno, že pacienti, kteří byli aktivní kuřáci v době iniciální hospitalizace pro infarkt myokardu měli nižší dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu oproti pacientům, kteří nebyli aktivními kuřáky ($p < 0,001$). Tento takzvaný „smoker’s paradox“ byl již popsán v některých studiích, přičemž jednoznačné vysvětlení nebylo dosud nalezeno [38][104]. Možným vysvětlením může být, že se jedná o samostatný významný rizikový faktor, který může být eliminován u kuřáků v sekundárně preventivní péči oproti nekuřákům.

Studie dále prokázala, že „Doba od bolesti do CathLab“ není signifikantním prediktorem pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu u pacientů po pPCI pro STEMI ($p = 0,102$). Problémem však může být přesnost udávaného času od začátku bolesti pacientem.

Analýzou mortalitních dat získaných z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky byla zjištěna dominance kardiovaskulární mortality na ischemickou chorobu srdeční, a to jak v akutní, tak chronické formě. Otázkou je, zda vyplnění základní příčiny úmrtí v „List o prohlídce zemřelého“ lékařem odpovídá vždy reálné příčině úmrtí, nebo je vybrána spíše jako pravděpodobná příčina úmrtí.

5. Závěr

Analýzou dlouhodobého kardiovaskulárního osudu pacientů po pPCI pro STEMI bylo zjištěno, že kardiovaskulární mortalita tvoří 65% úmrtí v České republice. Dominuje v krátkodobé mortalitě do 1 roku, a současně i v dlouhodobém sledování do 12 let u pacientů po pPCI pro STEMI.

Identifikace rizikových faktorů pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu umožňuje jejich cílenou intervenci v rámci sekundárně preventivní terapie. Nezávislými prediktory pro dlouhodobou kardiovaskulární mortalitu jsou věk, anamnéza diabetu mellitu, anamnéza srdečního selhání, anamnéza renální insuficience, třída Killip v době akutního STEMI a úspěšnost pPCI. Na základě těchto parametrů byl sestaven inovativní prediktivní model s dobrou diskriminační hodnotou (C-statistic = 0,836), který by mohl sloužit ke stratifikaci rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality v sekundárně preventivní terapii u pacientů po pPCI pro STEMI.

Optimalizace sekundárně preventivní péče dle stratifikovaného rizika dlouhodobé kardiovaskulární mortality může vést ke zlepšení kvality života, délky života a současně redukovat nepříznivé socioekonomické konsekvence kardiovaskulární morbidity a mortality v České republice.

6. Seznam použité literatury

- [1] WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed Nov 20, 2023).
- [2] ROTH, Gregory A. et al., 2020. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 76, č. 25, s. 2982–3021. DOI [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010).
- [3] SANCHIS-GOMAR, Fabian et al., 2016. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. Vol. 4, č. 13, s. 256–256. DOI [10.21037/atm.2016.06.33](https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33).
- [4] ROGER, Véronique L., 2007. Epidemiology of Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. Vol. 91, č. 4, s. 537–552. DOI [10.1016/j.mcna.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.007).
- [5] KANNEL, William B., MCGEE, Daniel a GORDON, Tavia, 1976. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. *The American Journal of Cardiology*. Vol. 38, č. 1, s. 46–51. DOI [10.1016/0002-9149\(76\)90061-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90061-8).
- [6] WIDIMSKÝ, P, 2000. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE Study. *European Heart Journal*. Vol. 21, č. 10, s. 823–831. DOI [10.1053/ehj.1999.1993](https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1993).
- [7] WIDIMSKY, P. et al., 2010. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal*. Vol. 31, č. 8, s. 943–957. DOI [10.1093/eurheartj/ehp492](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp492).

- [8] TOUSEK, Petr et al., 2014. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: Results of the CZECH-2 registry. *International Journal of Cardiology*. Vol. 173, č. 2, s. 204–208. DOI [10.1016/j.ijcard.2014.02.013](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.013).
- [9] THYGESEN, Kristian et al., 2019. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. Vol. 40, č. 3, s. 237–269. DOI [10.1093/eurheartj/ehy462](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462).
- [10] IBANEZ, Borja et al., 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. Vol. 39, č. 2, s. 119–177. DOI [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393).
- [11] THYGESEN, Kristian et al., 2012. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 60, č. 16, s. 1581–1598. DOI [10.1016/j.jacc.2012.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001).
- [12] ZHANG, Bo et al., 2017. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering OnLine*. Vol. 16, č. 1, s. 137. DOI [10.1186/s12938-017-0425-9](https://doi.org/10.1186/s12938-017-0425-9).
- [13] JEBARI-BENSLAIMAN, Shifa et al., 2022. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 23, č. 6, s. 3346. DOI [10.3390/ijms23063346](https://doi.org/10.3390/ijms23063346).
- [14] MUNDI, Santa et al., 2018. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovascular Research*. Vol. 114, č. 1, s. 35–52. DOI [10.1093/cvr/cvx226](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx226).
- [15] LIBBY, Peter, 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. Vol. 420, č. 6917, s. 868–874. DOI [10.1038/nature01323](https://doi.org/10.1038/nature01323).

- [16] SAKAKURA, Kenichi et al., 2013. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*. Vol. 22, č. 6, s. 399–411. DOI [10.1016/j.hlc.2013.03.001](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001).
- [17] STEINBERG, Daniel, 2002. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine*. Vol. 8, č. 11, s. 1211–1217. DOI [10.1038/nm1102-1211](https://doi.org/10.1038/nm1102-1211).
- [18] FELTON, C. V. et al., 1997. Relation of Plaque Lipid Composition and Morphology to the Stability of Human Aortic Plaques. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol. 17, č. 7, s. 1337–1345. DOI [10.1161/01.ATV.17.7.1337](https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1337).
- [19] DAVIES, M. J, 2000. CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. Vol. 83, č. 3, s. 361–366. DOI [10.1136/heart.83.3.361](https://doi.org/10.1136/heart.83.3.361).
- [20] STARY, Herbert C. et al., 1995. 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*. Vol. 92, č. 5, s. 1355–1374. DOI [10.1161/01.CIR.92.5.1355](https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355).
- [21] FRANGOIANNIS, Nikolaos G., 2015. Pathophysiology of Myocardial Infarction. In : TERJUNG, Ronald (ed.), *Comprehensive Physiology*, s. 1841–1875. 1. Wiley. ISBN 978-0-470-65071-4. DOI [10.1002/cphy.c150006](https://doi.org/10.1002/cphy.c150006).
- [22] DEWOOD, Marcus A. et al., 1980. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 303, č. 16, s. 897–902. DOI [10.1056/NEJM198010163031601](https://doi.org/10.1056/NEJM198010163031601).
- [23] BURKE, Allen P. a VIRMANI, Renu, 2007. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. Vol. 91, č. 4, s. 553–572. DOI [10.1016/j.mcna.2007.03.005](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.005).

- [24] BIALIK, S et al., 1997. Myocyte apoptosis during acute myocardial infarction in the mouse localizes to hypoxic regions but occurs independently of p53. *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 100, č. 6, s. 1363–1372. DOI [10.1172/JCI119656](https://doi.org/10.1172/JCI119656).
- [25] JENNINGS, R B et al., 1985. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circulation Research*. Vol. 56, č. 2, s. 262–278. DOI [10.1161/01.RES.56.2.262](https://doi.org/10.1161/01.RES.56.2.262).
- [26] BOATWRIGHT, R B et al., 1980. Transmural variation in autoregulation of coronary blood flow in hyperperfused canine myocardium. *Circulation Research*. Vol. 47, č. 4, s. 599–609. DOI [10.1161/01.RES.47.4.599](https://doi.org/10.1161/01.RES.47.4.599).
- [27] SPAAN, J A, BREULS, N P a LAIRD, J D, 1981. Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circulation Research*. Vol. 49, č. 3, s. 584–593. DOI [10.1161/01.RES.49.3.584](https://doi.org/10.1161/01.RES.49.3.584).
- [28] BROUGHTON, Kathleen M. et al., 2018. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*. Vol. 122, č. 8, s. 1151–1163. DOI [10.1161/CIRCRESAHA.117.312586](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312586).
- [29] BARNES, Edward et al., 2002. Absolute blood flow and oxygenconsumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 39, č. 3, s. 420–427. DOI [10.1016/S0735-1097\(01\)01774-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01774-0).
- [30] PAGANO, D, 2001. Effects of coronary revascularisation on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in hibernating myocardium. *Heart*. Vol. 85, č. 2, s. 208–212. DOI [10.1136/heart.85.2.208](https://doi.org/10.1136/heart.85.2.208).
- [31] WIJNS, William, VATNER, Stephen F. a CAMICI, Paolo G., 1998. Hibernating Myocardium. EPSTEIN, Franklin H. (ed.), *New England Journal of Medicine*. Vol. 339, č. 3, s. 173–181. DOI [10.1056/NEJM199807163390307](https://doi.org/10.1056/NEJM199807163390307).

- [32] HEUSCH, G, 2000. The Biology of Myocardial Hibernation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. Vol. 10, č. 3, s. 108–114. DOI [10.1016/S1050-1738\(00\)00058-X](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(00)00058-X).
- [33] HARTLEY, Adam et al., 2016. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. Vol. 133, č. 20, s. 1916–1926. DOI [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018931).
- [34] MCMANUS, David D. et al., 2011. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*. Vol. 124, č. 1, s. 40–47. DOI [10.1016/j.amjmed.2010.07.023](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023).
- [35] TOUŠEK, Petr et al., 2014. Trends in epidemiology and the treatment of acute coronary syndromes in the Czech Republic: Comparison of the CZECH-1 and CZECH-2 registries. *Cor et Vasa*. Vol. 56, č. 4, s. e285–e290. DOI [10.1016/j.crvasa.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.06.006).
- [36] Akutní koronární syndromy (infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris) - diagnostika a léčba. UZIS. <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/akutni-koronarni-syndromy-infarkt-myokardu-nestabilni-angina-pectoris-diagnostika-lecba-final.pdf> (accessed Nov 23, 5).
- [37] Český statistický úřad. <https://www.czso.cz/csu/czso/porovnani-kraju-mapa> (accessed Jan 24, 06).
- [38] PEDERSEN, Frants et al., 2014. Short- and Long-Term Cause of Death in Patients Treated With Primary PCI for STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 64, č. 20, s. 2101–2108. DOI [10.1016/j.jacc.2014.08.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.037).
- [39] PARODI, G, 2005. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart*. Vol. 91, č. 12, s. 1541–1544. DOI [10.1136/hrt.2004.054692](https://doi.org/10.1136/hrt.2004.054692).

[40] YAMASHITA, Yugo et al., 2017. Cardiac and Noncardiac Causes of Long-Term Mortality in ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Vol. 10, č. 1, s. e002790. DOI [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002790](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002790).

[41] DOOST HOSSEINY, Ataollah et al., 2016. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. Vol. 3, č. 1, s. e000405. DOI [10.1136/openhrt-2016-000405](https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000405).

[42] WANG, Feilong et al., 2016. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 91, č. 12, s. 1680–1692. DOI [10.1016/j.mayocp.2016.06.029](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.029).

[43] WIDIMSKY, P. et al., 2007. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *European Heart Journal*. Vol. 28, č. 6, s. 679–684. DOI [10.1093/eurheartj/ehl535](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl535).

[44] KOZIERADZKA, Anna et al., 2011. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores — Do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *International Journal of Cardiology*. Vol. 148, č. 1, s. 70–75. DOI [10.1016/j.ijcard.2009.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.10.026).

[45] CUI, Kongyong et al., 2019. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *The American Journal of Cardiology*. Vol. 124, č. 3, s. 334–342. DOI [10.1016/j.amjcard.2019.04.048](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.048).

- [46] KLANČÍK, Viktor a KOČKA, Viktor, 2021. Pětileté výsledky po STEMI v éře primární PCI. *Intervenční a akutní kardiologie*. Vol. 20, č. 2, s. 106–110. DOI [10.36290/kar.2020.048](https://doi.org/10.36290/kar.2020.048).
- [47] National Heart, Lung, and Blood Institute.
<https://www.nhlbi.nih.gov/science/framingham-heart-study-fhs> (accessed Dec 12, 2023).
- [48] VISSEREN, Frank L J et al., 2021. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Vol. 42, č. 34, s. 3227–3337. DOI [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484).
- [49] YUSUF, Salim et al., 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. Vol. 364, č. 9438, s. 937–952. DOI [10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
- [50] CAI, Qiangjun, MUKKU, Venkata a AHMAD, Masood, 2014. Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: A Clinical Update. *Current Cardiology Reviews*. Vol. 9, č. 4, s. 331–339. DOI [10.2174/1573403X10666140214122234](https://doi.org/10.2174/1573403X10666140214122234).
- [51] Brown, J.; et al. Risk Factors for Coronary Artery Disease, 2023. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/> (accessed Nov 23, 2023).
- [52] ZELLER, Carlos a APPENZELLER, Simone, 2008. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: The Role of Traditional and Lupus Related Risk Factors. *Current Cardiology Reviews*. Vol. 4, č. 2, s. 116–122. DOI [10.2174/157340308784245775](https://doi.org/10.2174/157340308784245775).
- [53] CROWSON, Cynthia S. et al., 2013. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American Heart Journal*. Vol. 166, č. 4, s. 622–628.e1. DOI [10.1016/j.ahj.2013.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.010).

- [54] FENG, Wan et al., 2017. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*. Vol. 6, č. 8, s. e005892. DOI [10.1161/JAHA.117.005892](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005892).
- [55] SINHA, Arjun a FEINSTEIN, Matthew J., 2019. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Canadian Journal of Cardiology*. Vol. 35, č. 3, s. 270–279. DOI [10.1016/j.cjca.2018.11.029](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.029).
- [56] MAHFOOD HADDAD, Toufik et al., 2017. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Vol. 11, s. S209–S216. DOI [10.1016/j.dsx.2016.12.033](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.033).
- [57] LIM, Stephen S et al., 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Vol. 380, č. 9859, s. 2224–2260. DOI [10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).
- [58] CÍFKOVÁ, Renata et al., 2020. (The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2015-2018. The Czech post-MONICA study). *Cor et Vasa*. Vol. 62, č. 1, s. 6–16. DOI [10.33678/cor.2020.010](https://doi.org/10.33678/cor.2020.010).
- [59] FERENCÉ, Brian A. et al., 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. Vol. 38, č. 32, s. 2459–2472. DOI [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144).
- [60] DOLL, Richard et al., 2004. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. Vol. 328, č. 7455, s. 1519. DOI [10.1136/bmj.38142.554479.AE](https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE).

- [61] STANAWAY, Jeffrey D et al., 2018. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. Vol. 392, č. 10159, s. 1923–1994. DOI [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
- [62] LV, Xiaofei et al., 2015. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. Vol. 199, s. 106–115. DOI [10.1016/j.ijcard.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011).
- [63] THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. Vol. 375, č. 9733, s. 2215–2222. DOI [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- [64] SUN, Yi-Qian et al., 2019. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*. s. 11042. DOI [10.1136/bmj.11042](https://doi.org/10.1136/bmj.11042).
- [65] Correction to: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, 2019 *Circulation*. Vol. 140, č. 11. DOI [10.1161/CIR.0000000000000725](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000725).
- [66] TÁBORSKÝ, Miloš.; et al., 2021. *Kardiologie*, 1st ed.; Česká kardiologická společnost: Praha, 2021.
- [67] THREAPLETON, D. E. et al., 2013. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Vol. 347, č. dec19 2, s. f6879–f6879. DOI [10.1136/bmj.f6879](https://doi.org/10.1136/bmj.f6879).

- [68] AUNE, Dagfinn et al., 2017. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*. Vol. 46, č. 3, s. 1029–1056. DOI [10.1093/ije/dyw319](https://doi.org/10.1093/ije/dyw319).
- [69] TEMPLE, Norman, 2018. Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion. *Nutrients*. Vol. 10, č. 1, s. 39. DOI [10.3390/nu10010039](https://doi.org/10.3390/nu10010039).
- [70] HALKIN, Amir et al., 2005. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 45, č. 9, s. 1397–1405. DOI [10.1016/j.jacc.2005.01.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.041).
- [71] MORROW, David A. et al., 2000. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. Vol. 102, č. 17, s. 2031–2037. DOI [10.1161/01.CIR.102.17.2031](https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.17.2031).
- [72] FOX, Keith A A et al., 2006. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. Vol. 333, č. 7578, s. 1091. DOI [10.1136/bmj.38985.646481.55](https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55).
- [73] HERRICK, J. B., 1983. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA*. Vol. 250, č. 13, s. 1757–1765.
- [74] WHITE, Harvey D. a VAN DE WERF, Frans J. J., 1998. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. Vol. 97, č. 16, s. 1632–1646. DOI [10.1161/01.CIR.97.16.1632](https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.16.1632).

[75] FAVALORO, Rene G., 1968. Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion. *The Annals of Thoracic Surgery*. Vol. 5, č. 4, s. 334–339. DOI [10.1016/S0003-4975\(10\)66351-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)66351-5).

[76] KOLESSOV, V. I., 1967. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 54, č. 4, s. 535–544.

[77] ROCHA, Eduardo Augusto Victor, 2017. Fifty Years of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. DOI [10.21470/1678-9741-2017-0104](https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0104).

[78] GRÜNTZIG, Andreas, 1978. TRANSLUMINAL DILATATION OF CORONARY-ARTERY STENOSIS. *The Lancet*. Vol. 311, č. 8058, s. 263. DOI [10.1016/S0140-6736\(78\)90500-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90500-7).

[79] WIDIMSKÝ, P., 2003. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *European Heart Journal*. Vol. 24, č. 1, s. 94–104. DOI [10.1016/S0195-668X\(02\)00468-2](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00468-2).

[80] ANDERSEN, Henning R. et al., 2003. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 349, č. 8, s. 733–742. DOI [10.1056/NEJMoa025142](https://doi.org/10.1056/NEJMoa025142).

[81] KNOT, Jiri et al., 2009. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. Vol. 5, č. 3, s. 299, 301–309.

[82] VALGIMIGLI, Marco et al., 2015. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre

trial. *The Lancet*. Vol. 385, č. 9986, s. 2465–2476. DOI [10.1016/S0140-6736\(15\)60292-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60292-6).

[83] JOLLY, Sanjit S et al., 2011. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*. Vol. 377, č. 9775, s. 1409–1420. DOI [10.1016/S0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60404-2).

[84] ROMAGNOLI, Enrico et al., 2012. Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 60, č. 24, s. 2481–2489. DOI [10.1016/j.jacc.2012.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.017).

[85] CANFIELD, John a TOTARY-JAIN, Hana, 2018. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of Personalized Medicine*. Vol. 8, č. 4, s. 33. DOI [10.3390/jpm8040033](https://doi.org/10.3390/jpm8040033).

[86] NORDMANN, Alain J et al., 2004. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. Vol. 116, č. 4, s. 253–262. DOI [10.1016/j.amjmed.2003.08.035](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.035).

[87] STONE, Gregg W. et al., 2002. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 346, č. 13, s. 957–966. DOI [10.1056/NEJMoa013404](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013404).

[88] KASTRATI, A. et al., 2007. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. Vol. 28, č. 22, s. 2706–2713. DOI [10.1093/eurheartj/ehm402](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm402).

- [89] FRÖBERT, Ole et al., 2013. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 369, č. 17, s. 1587–1597. DOI [10.1056/NEJMoa1308789](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789).
- [90] JOLLY, Sanjit S. et al., 2015. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *New England Journal of Medicine*. Vol. 372, č. 15, s. 1389–1398. DOI [10.1056/NEJMoa1415098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098).
- [91] MORRISON, Laurie J. et al., 2000. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. Vol. 283, č. 20, s. 2686. DOI [10.1001/jama.283.20.2686](https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2686).
- [92] ARMSTRONG, Paul W. et al., 2013. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 368, č. 15, s. 1379–1387. DOI [10.1056/NEJMoa1301092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092).
- [93] SINNAEVE, Peter R. et al., 2014. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmaco-Invasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-Year Mortality Follow-Up. *Circulation*. Vol. 130, č. 14, s. 1139–1145. DOI [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570).
- [94] KLANCIK, Viktor et al., 2022. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal Supplements*. Vol. 24, č. Supplement_B, s. B16–B22. DOI [10.1093/eurheartjsupp/suac003](https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac003).
- [95] MCMURRAY, John J.V. et al., 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 381, č. 21, s. 1995–2008. DOI [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303).

- [96] HEERSPINK, Hiddo J.L. et al., 2020. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. Vol. 383, č. 15, s. 1436–1446. DOI [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816).
- [97] WIVIOTT, Stephen D. et al., 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. Vol. 380, č. 4, s. 347–357. DOI [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389).
- [98] PACKER, Milton et al., 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. Vol. 383, č. 15, s. 1413–1424. DOI [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190).
- [99] CHOWDHURY, Rajiv et al., 2013. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal*. Vol. 34, č. 38, s. 2940–2948. DOI [10.1093/eurheartj/ehz295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295).
- [100] KESSELS, Roy P C, 2003. Patients' Memory for Medical Information. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Vol. 96, č. 5, s. 219–222. DOI [10.1177/014107680309600504](https://doi.org/10.1177/014107680309600504).
- [101] BLINDER, Danielle et al., 2001. Patient compliance to instructions after oral surgical procedures. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Vol. 30, č. 3, s. 216–219. DOI [10.1054/ijom.2000.0045](https://doi.org/10.1054/ijom.2000.0045).
- [102] DELP, Chris a JONES, Jeffrey, 1996. Communicating Information to Patients: The Use of Cartoon Illustrations to Improve Comprehension of Instructions. *Academic Emergency Medicine*. Vol. 3, č. 3, s. 264–270. DOI [10.1111/j.1553-2712.1996.tb03431.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03431.x).
- [103] PI-SUNYER, Xavier et al., 2015. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. Vol. 373, č. 1, s. 11–22. DOI [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892).

[104] WAKABAYASHI, Kohei et al., 2011. Impact of smoking on acute phase outcomes of myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. Vol. 22, č. 4, s. 217–222. DOI [10.1097/MCA.0b013e3283441d28](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283441d28).

7. Přílohy

Publikace autora ve vztahu k disertační práci.

- I. KLANČÍK, Viktor a KOČKA, Viktor, 2021. Pětileté výsledky po STEMI v éře primární PCI. *Intervenční a akutní kardiologie*. Vol. 20, č. 2, s. 106–110. DOI [10.36290/kar.2020.048](https://doi.org/10.36290/kar.2020.048).
- II. KLANCIK, Viktor et al., 2022. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal Supplements*. Vol. 24, č. Supplement_B, s. B16–B22. DOI [10.1093/eurheartjsupp/suac003](https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac003).
- III. KLANCIK, Viktor et al., 2023. The many roles of urgent catheter interventions: from myocardial infarction to acute stroke and pulmonary embolism. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Vol. 21, č. 2, s. 123–132. DOI [10.1080/14779072.2023.2174101](https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2174101).

7.1 Příloha I

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

FIVE-YEAR OUTCOME AFTER STEMI IN PRIMARY PCI ERA

Five-year outcome after STEMI in primary PCI era

Viktor Klančík, Viktor Kočka

Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

This review summarizes the information available from long-term follow-up after ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in the primary percutaneous coronary intervention (p-PCI) era. The main aim of this review is to present an overview of long-term overall mortality, cardiac mortality, and major adverse cardiac events (MACE). We searched and analyzed trials with 5-year and longer follow-up periods published from January 2001 to December 2019. Only p-PCI trials were included. Overall mortality at 5-year follow-up was 9.3–23.3% and annual overall mortality was around 2% for the years following the first one after STEMI. Cardiac mortality at 5-year follow-up was 4.7–16.0% and annual cardiac mortality was approximately 1.1–1.5% for the years following the first one after STEMI. The cumulative incidences of reinfarction at 5-year follow-up, heart failure requiring admission, additional revascularization, and stroke were 5.0–18.0, 4.0–18.5%, 19.0–37.1%, and 2.6–8.0%, respectively. The cumulative incidence of in-stent thrombosis was 2.6%. The cumulative incidence of restenosis was 7.8%. The results of the above-mentioned trials suggest a high proportion of cardiovascular deaths and MACE in the long-term follow-up period. With respect to these facts, questions arise as to how to reduce MACE and the possibility of routine use of coronary artery imaging in the follow-up.

Key words: STEMI, primary PCI, long-term, follow-up.

Pětileté výsledky po STEMI v éře primární PCI

Tento přehledový článek shrnuje informace dostupné z dlouhodobého sledování pacientů po infarktu myokardu s elevací ST úseku (STEMI) v éře primární perkutánní koronární intervence (p-PCI). Jeho hlavním cílem je poskytnout přehled o dlouhodobé celkové mortalitě, kardiální mortalitě a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhodách (MACE). Vyhledali jsme a analyzovali studie s pětiletým a delším obdobím sledování publikované od ledna 2001 do prosince 2019. Do přehledu jsme zařadili pouze studie týkající se p-PCI. Celková mortalita v pěti letech sledování byla 9,3–23,3 % a roční celková mortalita se v letech, které následovaly po uplynutí prvního roku po STEMI, pohybovala okolo 2 %. Kardiální mortalita v pěti letech sledování byla 4,7–16,0 % a roční kardiální mortalita v letech, které následovaly po uplynutí prvního roku po STEMI, byla přibližně 1,1–1,5 %. Kumulativní incidence reinfarktu v pěti letech sledování byla 5,0–18,0 %, srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci 4,0–18,5 %, další revascularizace 19,0–37,1 % a cévní mozkové příhody 2,6–8,0 %. Kumulativní incidence trombózy ve stentu byla 2,6 %. Kumulativní incidence restenózy byla 7,8 %. Výsledky výše zmíněných studií svědčí o vysokém procentu kardiovaskulárních úmrtí a MACE během dlouhodobého sledování. Vzhledem k těmto skutečnostem vyvstávají otázky ohledně způsobu snížení výskytu MACE a možnosti rutinního využití zobrazování koronárních tepen v období sledování.

Klíčová slova: STEMI, primární PCI, dlouhodobý, sledování.

List of abbreviations

ACS – Acute coronary syndrome	CS – Cardiogenic shock	MI – Myocardial infarction
AMI – Anterior myocardial infarction	CSC – Czech Society of Cardiology	MVD – Multi-vessel disease
CABG – Coronary artery bypass graft	CVD – Cardiovascular disease	NSTEMI – Non-ST elevation myocardial infarction
CREDO-Kyoto AMI registry – Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto	EGFR – Estimated glomerular filtration rate	PCI – Percutaneous coronary intervention
	IHD – Ischemic heart disease	P-PCI – Primary percutaneous coronary intervention
	LAD – Left anterior descending	
	MACE – Major adverse cardiac events	

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Viktor Klančík, MD, klancik.viktor@seznam.cz
Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady, Šrobárova 1 150, 100 34 Praha

Cit. zkr.: Interv Akut Kardiol 2021; 20(1): ???
Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020
Článek přijat po přepracování: 30. 11. 2020
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2020

PTCA – Percutaneous transluminal coronary angioplasty

Re-PCI – Recurrent percutaneous coronary intervention

SCAAR – Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

SD – Standard deviation

STEMI – ST-elevation myocardial infarction

SVD – Single-vessel disease

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are a leading cause of death worldwide. It is estimated that 17.9 million people died of CVD in 2016, which accounts for 31 % of all global deaths. Of these deaths, 85 % are due to myocardial infarction and stroke. Over three quarters of CVD deaths take place in low- and middle-income countries. Coronary artery disease and acute coronary syndromes can be partially prevented by a healthy lifestyle (2). With regard to the high level of standard of living, the issue of obesity as one of the crucial factors influencing CVD risk is increasing. This problem goes hand in hand with the prolonging life expectancy, which increases the risk of CVD. It is estimated that 23.6 million people worldwide will die of CVD by 2030 (4). In terms of CVD, ischemic heart disease is the most common cause of death worldwide. It causes more than 20 % of all deaths in Europe (1). Of major concern is the current trend of decreasing age at manifestation of the first cardiovascular event. Based on recent trials, patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) are getting younger (5, 12) and have more comorbidities (12). If we focus on the Czech

Republic, results from the CZECH-2 registry demonstrate that the estimated incidence of confirmed acute coronary syndromes (ACS) was 2,149 cases per one million population per year. The estimated incidence of confirmed myocardial infarction (MI) was 1,680 cases per one million population per year, and the estimated incidence of STEMI was 661 cases per one million population per year (3). Due to better diagnostic tools and treatment options, increasingly more patients survive the first episode of acute coronary syndrome. Given the high incidence among people of productive age, there are not only medical, but also severe socioeconomic consequences.

There has been a major progress in the treatment of STEMI in the last few decades. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) was carried out for the first time in 1977 by Andreas Gruentzig in Zurich, Switzerland. This was the beginning of interventional cardiology as we know it now.

According to the recent recommendations of the Czech Society of Cardiology (CSC) (2017), primary percutaneous coronary intervention (p-PCI) is the first-line therapy for acute STEMI, if possible (1A) (13). Percutaneous coronary intervention (PCI) is commonly used as a measure in secondary prevention of adverse cardiac events due to significant stenosis of coronary arteries. With respect to the facts above, recurrence of CVD might be partially preventable with timely intervention, and close follow-up of patients after STEMI is necessary. At the moment, there is plenty of information on major adverse cardiac events (MACE) in short-term follow-up, but lack of

information on long-term follow-up five years and more after STEMI. An evaluation of the endpoints of this review may open a discussion leading to optimization of care in these high-risk post-STEMI patients.

In this review article, we would like to summarize the results of the studies focused on the long-term outcome five or more years after primary PCI for STEMI, and assess the current follow-up strategy in patients after STEMI.

Methods

Data source

We searched the PubMed and Cochrane Library databases for articles published from 1 January 2001 to 31 December 2019 using the key words „STEMI“, „long-term follow-up“, „5 years“, and „primary PCI“. All the articles were published in English. Disagreements were solved through discussion.

Review selection and eligibility criteria

We included all trials with at least a 5-year follow-up after p-PCI for STEMI, while the other ACS were excluded. Trials with a shorter follow-up period were excluded. The primary endpoint was the overall mortality at 5-year follow-up. The secondary endpoint was the cardiac or cardiovascular mortality at 5-year follow-up. A tertiary endpoint was MACE at 5-year follow-up. MACE of interest were reinfarctions, additional revascularization (repeat percutaneous coronary intervention (re-PCI)), coronary artery bypass graft (CABG), heart

Tab. 1. Five-year outcome after STEMI in p-PCI era

Title	Author	Trial characteristics						MACE – non-fatal cumulative incidence					Mortality	
		Number of patients	Age	Length of follow-up (months)	Symptom to p-PCI (mean)	AMI	CS	Women	Recurrent infarction	Heart failure	Additional revascularization	Stroke	5-year overall	5-year cardiac
7	Parodi, G.	1009	63.0	51.0	3.2 hours	52.0%	13.0%	23.0%	5.0%	4.0%	19.0%	NA	20.0%	16.0%
8	Wang, F.	2346	64.3	74.4	6.3 hours	40.8%	NA	29.3%	NA	10.6%	NA	NA	18.8%	5.6%
9	Fokkema, M. L. (STEMI only)	22126	66.8	39.0	NA	NA	NA	29.3%	18.0%	18.5%	NA	NA	20.0%	NA
10	Pedersen, F.	2804	62.7	56.4	3.8 hours	46.4%	5.0%	28.5%	NA	NA	NA	NA	23.3%	13.8%
11	Yamashita, Y.	3942	67.6	60.5	4.2 hours	46.0%	15.0%	26.0%	6.2%	8.5%	37.1 % total 3.1 % CABG 34.0 % re-PCI	6.1%	20.4%	12.2%
14	Widimsky, P. (p-PCI only)	429	65.0	60.0	NA	41.0%	NA	30.0	12.0%	NA	34.0 % total 12.0 % CABG 22.0 % re-PCI	8.0%	19.0%	NA
15	Kozleradska, A.	505	58.6	63.6	NA	42.9%	NA	24.5%	NA	NA	NA	NA	21.0%	NA
17	Cuř, K.	1205	60.0	60.1	5.0 hours	38.2%	10.0%	20.7%	V	NA	22.8%	2.6%	9.3%	4.7%

PREHLEDOVÉ ČLANKY

FIVE-YEAR OUTCOME AFTER STEMI IN PRIMARY PCI ERA

failure, and stroke as significant factors influencing patient prognosis. The definition of anterior myocardial infarction (AMI) included patients with both anterior lead ST-elevations and left anterior descending (LAD) artery occlusion. Cardiogenic shock (CS) and Killip class IV heart failure were evaluated together. The length of follow-up was converted to months for all trials. All results were reported to the first decimal place, if possible.

Endpoints were extracted from different studies as their common targets. Endpoints were focused on 5-year outcome. The overall mortality, cardiac mortality, recurrent infarction, revascularization, and stroke were defined individually in each trial. Heart failure was defined as cardiac decompensation requiring admission to hospital. Restenosis was defined as a >50% stenosis of a previously stented segment.

The statistical analysis was as follows. Continuous variables were presented as mean or median. Categorical variables were presented as counts and percentages. The weighted arithmetic mean was calculated for individual endpoints.

Results

The following are the results of trials with a reported 5-year outcome after STEMI in the primary PCI era. A summary of these trials is presented in Table 1.

Parodi et al. reported one of the first results of long-term outcome after p-PCI for STEMI. Their prospective trial included 1,009 patients treated with p-PCI who were followed for 51.0 months as the mean period. The mean age of this cohort was 63.0 years and 23.0% were women. The symptom-to-PCI time was 3.2 hours. Anterior myocardial infarction (AMI) occurred in 52.0%, and 13.0% of patients suffered from cardiogenic shock (CS). The overall mortality at 51.0 months in this trial was 20%, and cardiac mortality was 16.0%. Non-fatal reinfarction rate during this period was 5.0%, and additional revascularization procedure rate was 19.0%. Hospitalization for heart failure was required in 4.0% of patients during the 5-year follow-up (7).

Wang et al. evaluated the impact of cancer on long-term overall mortality and cardi-

ovascular outcome. This retrospective study enrolled 2,346 patients along with a cohort of 263 patients with a history of cancer; we present the overall results. For the purpose of this review, the data mentioned are computed from the cohort of 2,346 patients. For a better overview, the weighted arithmetic mean was calculated for individual endpoints. The median of the clinical follow-up was 74.4 months, and the mean age was 64.3 years. Women accounted for 29.3%. The symptom-to-PCI time was 6.3 hours. Patients suffering from AMI accounted for 40.8%. No data regarding patients in CS were reported. The overall mortality at 5-year follow-up was 18.8%, and cardiac mortality was 5.6%. The cumulative incidence of heart failure was 10.6%. The overall mortality at 5-year follow-up in patients after primary PCI for STEMI with a history of cancer was approximately twice as high as that in the control group when compared to cardiac mortality, which was similar in the two groups (8).

Fokkema et al. evaluated the largest dataset from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). This registry gathers information from all catheterization laboratories in Sweden. Data were collected prospectively, offering us a possibility of multicenter evaluation of cardiovascular outcome. With respect to these facts, a clinical outcome of up to 6 years was evaluated from the SCAAR. Out of a total of 70,479 patients, 22,126 (31.4%) were treated for STEMI, and this subgroup was included in our analysis. The median follow-up was 39.0 months. The mean age was 66.8 years and women accounted for 29.3%. No data regarding patients with AMI and CS were reported. The overall mortality rate at 5-year follow-up was 20.0%. The cumulative incidences at 5-year follow-up of myocardial infarction, in-stent thrombosis, restenosis, and heart failure were 18.0%, 2.6%, 7.8%, and 18.5%, respectively (9).

Pedersen et al. published the results of a long-term prospective trial from Denmark's registries. This trial enrolled 2,804 patients treated with p-PCI for STEMI. The median of the clinical follow-up was 56.4 months, and the mean age was 62.7 years. Women accounted for 28.5%. The symptom-to-PCI time was 3.8 hours. The occurrences of AMI and CS were 46.3% and 5.0%, respectively. Beyond

30 days, the annual cardiac mortality rate was <1.5%; the weighted mean was 1.35%. The causes of death that occurred after 30 days were non-cardiac in 65% of cases (mainly malignancies and pulmonary diseases). The 5-year all-cause and cardiac mortality rates were 23.3% and 13.8%, respectively. The patients who survived the first month after STEMI treated with primary PCI had an excellent prognosis. Non-cardiac causes were responsible for the majority of later deaths in these patients (10).

Yamashita et al. published the results of a retrospective trial from the CREDO-Kyoto AMI registry and assessed the 5-year outcome of 3,942 patients enrolled. The median of the clinical follow-up of this cohort was 60.5 months, and the mean age was 67.6 years. Women accounted for 26.0%. The symptom-to-PCI time was 4.2 hours. The occurrences of AMI and CS IV were 46% and 15%, respectively. The CREDO-Kyoto AMI registry evaluated both short-term (within 6 months) and long-term (beyond 6 months) incidences and causes of deaths. Non-fatal reinfarction rate at 5-year follow-up was 6.2%, heart failure rate was 8.5%, additional revascularization procedure rate was 37.1%, and stroke rate was 6.1%. The cumulative 5-year incidence of all-cause death in the current study population was 20.4%, cardiac death occurred in 12.2%, and non-cardiac death in 9.4%. The independent risk factors of all-cause death were advanced age, previous heart failure, renal dysfunction, and liver cirrhosis beyond 6 months after STEMI. In STEMI patients who underwent primary percutaneous coronary intervention, the long-term risk for cardiac death was relatively low compared to that for non-cardiac death, which was responsible for nearly two-thirds of all-cause deaths beyond 6 months (11).

Widimsky et al. in the PRAGUE-2 trial compared the outcomes in patients after p-PCI with those after thrombolytic therapy. The data published clearly demonstrated the superiority of p-PCI in STEMI patients to thrombolytic therapy. This prospective trial enrolled 850 patients, and 429 of them were in the p-PCI cohort and were included in our review. The patients were followed for 60.0 months as the mean period. The mean age of this cohort was 65 years and 30.0% were women. AMI occurred in 41.0%. No data regarding patients

in CS were reported. During the follow-up, the cumulative incidence of the composite endpoint (death from any cause or recurrent infarction or stroke or revascularization) was 40.0% in p-PCI patients. The respective cumulative incidence of death from any cause was 19.0%, recurrent infarction was 12.0%, stroke was 8.0%, and revascularization was 34.0% (14).

Kozieradska et al. evaluated the long-term outcome in a retrospective trial in a cohort of 505 patients treated with p-PCI for STEMI. The median of the clinical follow-up of this cohort was 63.6 months; the mean age was 58.6 years. Women accounted for 24.5%. AMI occurred in 42.9%. No data regarding patients in CS were reported. The primary aim of this analysis was to assess the usefulness of the GRACE, TIMI, Zwolle, and CADILLAC risk scores for predicting 5-year mortality in patients after p-PCI for STEMI. The GRACE, TIMI, and Zwolle scoring systems had a good predictive value for mortality during a 5-year follow-up in patients treated with p-PCI for STEMI. For the purpose of this review article, only long-term outcome was of interest. The 5-year overall mortality was 21% (15).

Cui et al. focused their trial on a significant proportion of patients suffering from multi-vessel disease (MVD). The strategies of staged p-PCI and culprit-only p-PCI were compared in this retrospective trial. This trial enrolled a total of 1,205 patients; 576 of them had staged p-PCI and 629 had culprit-only p-PCI. For the purpose of this review article, the weighted mean was calculated for all analyzed endpoints. The mean of the clinical follow-up was 60.1 months; the mean age was 60.0 years. Women accounted for 20.7%. The symptom-to-PCI time was 5.0 hours. The occurrence of AMI was 38.2%. The occurrence of CS was 10.0%. Overall, staged complete revascularization was associated with a lower risk of MACE. The cumulative incidence of reinfarction was 6.7%, additional revascularization was 22.8%, stroke was 2.6%, overall mortality was 9.3%, and cardiac mortality was 4.7%, all at 5-year follow-up (17).

Discussion

The long-term outcome at five and more years in patients who experienced STEMI has

not yet been evaluated widely. Only a limited number of studies are available at the moment, the results of which are summarized from the perspective of individual endpoints below.

Reinfarction

The incidence of reinfarction was observed in a wide range from 5.0% to 18.0% (7, 9, 11, 14, 17). Recurrent infarction was defined individually in each trial. The wide range of results was probably caused by different definitions and laboratory examinations used (creatinine kinase, troponin, different sensitivity levels of troponin testing in time, etc.). The facts above confirm that a significant portion of patients underwent re-PCI or CABG at 5-year follow-up after STEMI. With respect to the facts observed, we suppose that a closer follow-up with routine or selective use of coronary imaging has the potential to reduce the incidence of adverse cardiac events.

Heart failure

Heart failure was defined as cardiac decompensation, requiring admission to hospital. The incidence of heart failure was observed in a wide range from 4.0% to 18.5% (7, 8, 9, 11). A detailed assessment of this MACE was, in fact, problematic: 1) further details of echocardiographic follow-up were not available; 2) we were unable to evaluate what was responsible for cardiac decompensation – whether it was a higher demand on cardiac output (infectious diseases, etc.) or worsening of ejection fraction as a result of CAD progression, or valvular heart disease; 3) simultaneously, we had no data on the severity of heart failure. We suppose that clinical follow-up did include echocardiography, but no data are reported.

Additional revascularization

Revascularization was defined individually in each trial. The total amount of additional revascularization was also observed in a wide range from 19.0% to 37.1% (7, 11, 14, 17). When CABG and PCI are compared, re-PCI is a more common method of revascularization ranging from 22.0% to 34.0% (11, 14), opposed to CABG with a range from 3.1% to 12.0% [11, 14]. It is probably partially caused by older age in

this cohort of patients. We suppose that they were less frequently indicated for CABG due to characteristics of culprit lesions suitable for PCI, comorbidities, and a lower chance to benefit from open cardiac surgery.

Stroke

Stroke was also observed in a wide range from 2.6% to 8.0% of patients [11, 14, 17]. Ischemic stroke is related to atherosclerotic progression in the arteries. Patients with diffuse atherosclerotic disease of cerebral arteries may benefit from secondary prevention focused on decreased hypertension treatment and aggressive hypolipidemic treatment. Due to a similar pathologic cause, intensive and well up-titrated drug treatment of CVD may lead to minimization of ischemic stroke. Simultaneously, we have no data for a proportion of cerebrovascular adverse events based on cardioembolism and hemorrhage.

Overall mortality

The primary endpoint of this article is all-cause mortality at 5-year follow-up. The overall mortality ranged from 9.3% to 23.3% in our review (7, 8, 10, 11, 14, 15, 17). Mortality data are consistently around 20.0% in all studies except the trial by Cui et al., with no obvious explanation (17). The annual risk of mortality beyond 1 year after STEMI was around 2.0% per year (11, 16). Five trials reported a cause-of-death analysis (7, 8, 10, 11, 17), and cardiovascular mortality was the most important cause of death in the first year after STEMI. The cause of death beyond 1 year after STEMI was mostly non-cardiac, predominantly cancer and pneumonia. The 1-year all-cause mortality after STEMI ranged from 7.3% to 11.4% (7, 10, 11, 16), and 1-year cardiovascular mortality after STEMI was from 5.6% to 9.3% (7, 10, 11, 16).

Cardiac mortality

Cardiac mortality at 5-year follow-up was observed in a wide range from 4.7% to 16.0%. Similar results were found in trials (7, 10, 11) opposed to (8, 17). With respect to the methods of research, for example, trials (8, 17) included only cardiac mortality opposed to trial (7). Parodi et al. defined cardiac death as a death considered to be of cardiac origin unless a non-cardiac cause was established

PREHLEDOVÉ ČLÁNKY

FIVE-YEAR OUTCOME AFTER STEMI IN PRIMARY PCI ERA

clinically or at necropsy. The annual cardiac mortality in patients who experienced STEMI was approximately from 1.1 % to 1.5 % (10, 11). It demonstrates that close follow-up in patients with STEMI is effective and leads to a decrease in significant cardiac damage. The results above imply a significant proportion of cardiovascular complications and deaths in the long-term outcome.

Predictors of long-term mortality

The important risk factors are advanced age ≥ 75 years, previous heart failure, diabetes mellitus, renal dysfunction with eGFR < 60 ml/s, prior PCI, cardiogenic shock, delayed treatment of STEMI < 360 minutes, and liver cirrhosis (11, 16). Patients with cancer have a 5-year cardiac mortality similar to that of the non-cancer control group (8).

The time from symptom to p-PCI

The time delay from symptom onset to p-PCI was observed in a wide range from 3.2 to 6.3 hours (7, 8, 10, 11, 17). It may have been caused by different education of patients during the emergency call and by a different

density of the network of heart centers with catheterization laboratories in each country. The issue of health insurance may also play a significant role. Uninsured or poorly insured patients may try to delay the emergency call. No obvious correlation between long-term mortality and the time from symptom to p-PCI was observed.

Areas of possible further research

A really long-term follow-up beyond 5 years after STEMI treated with p-PCI is poorly described. No intervention studies of high-risk patients have been performed, and especially no repeat information regarding the status of coronary arteries several years post p-PCI has been reported. This information may provide us with the possibility to focus on long-term follow-up more intensively in high-risk groups of patients with the aim of achieving a further reduction in mortality and MACE.

Limitations

The most obvious limitation of our review is the lack of uniform definitions among the studies included. Different inclusion periods

may affect the standard of medical care, and the use of cardioprotective medication was not included in our analysis. Similarly, different stents were likely used in different studies with a potential to affect the rate of restenosis (bare-metal versus drug-eluting stents) as well as the rate of reinfarction/stent thrombosis (first-generation versus second- or third-generation drug-eluting stents). However, the data from the SCAAR registry are relatively recent (patient inclusion period from 2006 till 2010) and the overall mortality in this large and well-conducted trial is remarkably similar to most other studies included.

Conclusion

The overall long-term mortality after STEMI remains high, around 20.0 % at 5-year follow-up, even in the current era of primary PCI. Cardiovascular morbidity (re-infarction, heart failure, additional revascularization or stroke) is also significant. Further effort aimed at this high-risk population is required.

Conflict of interest: Dr. Kočka reports consulting for Medtronic, Abbott Vascular, B Braun, Philips.

REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2018; 39(2): 119–177.
2. WHO, 17 May 2017, Cardiovascular diseases (CVDs), retrieved from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Toušek P et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: Results of the CZECH-2 registry. *International Journal of Cardiology*, 173(2): 204–208.
4. Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. (November 5th 2018). *Epidemiology of Myocardial Infarction, Myocardial Infarction*, Burak Pamukçu, Intech Open.
5. Chua SK, Shyu KG, Hung HF, et al. Gender and Age Differences in Short- and Long-Term Outcomes Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin* 2014; 30(4): 274–283.
6. Agarwal S, Parashar A, Garg A, et al. Length of stay and long-term mortality following ST elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86(Suppl 1): S1–S7.

7. Parodi G, Memisha G, Valenti R, et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart* 2005; 91(12): 1541–1544.
8. Wang F, Gulati R, Lennon RJ, et al. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(12): 1680–1692.
9. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Outcome after percutaneous coronary intervention for different indications: long-term results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Euro Intervention* 2016; 12(3): 303–311.
10. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2101–2108.
11. Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, et al. Cardiac and Non-cardiac Causes of Long-Term Mortality in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(1): e002790.
12. Kapadia S. 26 March 2016, Heart attack patients getting younger, more obese, retrieved from: <https://www.acc.org/about-acc/press-releases/2016/03/25/10/00/heart-attack-patients-getting-younger-more-obese>.

13. Kala P, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology *Cor et Vasa* 2017; 59: e613–e644.
14. Widimsky R, Bilkova D, Pericka M, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J* 2007; 28(6): 679–684.
15. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores—do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol* 2011; 148(1): 70–75.
16. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016; 3(1): e000405. Published 2016 Apr 15.
17. Cui K, Lyu S, Song X, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2019; 124(3): 334–342.

7.2 Příloha II

European Heart Journal Supplements (2022) 00 (0), 1-7
The Heart of the Matter
<https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac003>



Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention

Viktor Klancik^{1,2,3*}, Ladislav Pesl³, Marek Neuberger⁴, Petr Tousek^{1,2}, and Viktor Kocka^{1,2}

¹Department of Cardiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Ruska 2411, 100 00, Czech Republic

²Department of Cardiology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Srobarova 50, 100 00, Czech Republic

³Department of Cardiology, Hospital Ceske Budejovice, a.s., Ceske Budejovice, B. Nemcove 585/54, 370 01, Czech Republic

⁴Medtronic Czechia, Partner of INTERCARDIS Project, Prague, Prosecka 852/66, 190 00, Czech Republic

KEYWORDS

Long term;
Follow-up;
STEMI;
pPCI

Long-term follow-up after primary percutaneous coronary intervention (pPCI) for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) beyond 5 years is poorly described. There are no risk-stratification systems available for routine use. This retrospective, academic, two-centre analysis included consecutive patients who presented with acute STEMI between March 2008 and December 2019. In total, 5263 patients underwent pPCI; all patients were included in the analysis only once. Baseline characteristics were gathered from prospective local registries and based on initial hospitalization. The study enrolled 5263 patients who had been treated with pPCI; it found that cardiovascular mortality was the most frequent cause of death (65.0%) on long-term follow-up to 12 years. Myocardial infarction associated mortality was 27.2%. Cardiovascular mortality was dominant, including in the landmark analysis beyond 1 year. Multivariate analysis identified significant predictors for long-term cardiovascular mortality: age, history of diabetes mellitus, history of renal insufficiency, history of heart failure, Killip class, and successful pPCI at presentation. A predictive model was built to evaluate the risk of cardiovascular death with a high discrimination value (C-statistic = 0.84). Cardiovascular diseases remain the leading cause of long-term mortality after pPCI in the Central European population. Our novel predictive model provides risk stratification; it could identify patients who would experience the greatest benefit from aggressive secondary prevention measures.

Introduction

Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) is a well-established minimally invasive non-surgical treatment for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). To our knowledge, there have been few long-term follow-up

reports beyond 5 years for STEMI patients who underwent pPCI. Previous studies have reported long-term 5-year or longer follow-ups and mortality rates after STEMI.¹⁻⁹ Despite the use of pPCI, overall long-term mortality after STEMI remains high: ~20.0% over 5 years.¹⁰ The annual risk of mortality between 1 and 5 years after STEMI was ~2.0% per year.^{5,9,10} Cardiovascular mortality over 5 years of follow-up has been reported to range from 4.7% to 16.0%.^{1,2,4,5,8,9} Annual cardiac mortality in STEMI patients

*Corresponding author. Tel: +420 728 929 831, Fax: +420 387 874 302, Email: klancik.viktor@seznam.cz

has been reported to range from 1.1% to 1.5%.^{4,5,10} A Swedish trial [3] reported the complete dataset of all STEMI patients who underwent pPCI between 2006 and 2010 from the national SWEDEHEART registry. A study of cardiovascular mortality after pPCI for STEMI [5] demonstrated that cardiovascular problems were the leading cause of death in the first 6 months.

A predictive model for the cardiovascular mortality risk over long-term follow-up may help to identify patients who could benefit from intensive secondary preventive care. The aim of this study was to analyse missing information concerning long-term outcomes in STEMI patients treated with pPCI in the Czech Republic.

Methods

This retrospective, two-centre analysis included all consecutive patients who presented with acute STEMI between March 2008 and December 2019. The study was approved by the Ethics Committee of the Third Faculty of Medicine, Charles University. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients were treated with pPCI and included in the study only once. Baseline characteristics were gathered from prospective local registries and based on initial-hospitalization data. Cardiovascular risk factors and comorbidities were evaluated using medical histories obtained at the time of initial presentation. Mortality data were extracted from the State Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic on 14 May 2021. The complete dataset contained information regarding the date of death and primary cause of death on the basis of the International Classification of Diseases-10 (ICD-10). Cardiovascular mortality was defined as ICD-10 cardiac categories I20x, I40x, I50x, I51x, and I60x. Tumour-associated mortality was defined as ICD-10 tumour categories C and D. Standard definitions of comorbidities, time intervals, and interpretations of coronary angiography were used. Successful pPCI was defined as final residual stenosis <20% of the diameter and thrombolysis in myocardial infarction flow 3 by the operator.

The ejection fraction of the left ventricle was evaluated based on echocardiography performed prior to discharge. The Killip class of heart failure was determined at admission in the catheterization laboratory (CathLab). Symptoms-to-CathLab was defined as the interval between patient symptom onset and patient arrival in the CathLab. The STEMI localization was evaluated on the basis of the type of myocardial infarction during discharge; only anterior and inferior myocardial infarctions were included because of clear identification on electrocardiography. Coronary angiography was used to assess the number of diseased coronary arteries, regardless of the causative lesion. Landmark analysis was performed beyond 1 year to exclude cardiovascular mortality related to the myocardial infarction at presentation.

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test for goodness-of-fit was used to determine the normality of the data distribution. Continuous variables are presented as means and standard

deviations. Continuous variables were analysed using Student's *t*-test or the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were analysed using the χ^2 test and Fisher's exact test. Kaplan-Meier survival analysis was used to calculate the cumulative survival at different time intervals; the log-rank test was used to assess differences in survival. Landmark analysis was used to evaluate the impacts of predictors on mortality. Logistic regression was performed to evaluate the effects of selected predictors on cardiovascular mortality. Predictors of mortality in the univariate analysis with *P*-values <0.05 were entered into a backwards stepwise logistic regression model. The predictors that remained significant with *P*-values <0.05 were retained in the final model. A receiver operator characteristic curve was used for the analysis of the risk scores¹¹ to assess discrimination; the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was used to assess calibration.¹² Results were considered statistically significant at *P*-values <0.05. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics software, version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Graphical analyses were performed using Sigma Plot, version 14.

Results

In total, 5263 STEMI patients were treated with pPCI in two centres between March 2008 and December 2019; the mean follow-up duration was 5.1 years. The mean patient age was 63.9 years; of the patients, 29.3% were women and 70.7% were men. The majority of the patients exhibited Killip Class 1 heart failure at the time of admission. The inferior/posterior STEMI were slightly more common than anterior STEMI. Approximately half of the patients had single-vessel disease; two-thirds of the patients had a good left ventricular ejection fraction (LVEF) on discharge.

The baseline characteristics of the sample are shown in Table 1.

Mortality data

Overall mortality was 26.5% during 12 years of follow-up after pPCI. Approximately two-thirds of the patients (65%) died of cardiovascular causes, while one-third of the patients (35%) died of non-cardiovascular causes. Myocardial infarction-associated mortality was 27.2%. Cardiovascular mortality after STEMI was the main cause of death in the 1st year of follow-up. Kaplan-Meier analysis demonstrated consistently higher risk of cardiovascular mortality after pPCI, compared with tumour-related mortality and other causes of mortality.

The long-term cardiovascular mortality data are shown in Figure 1.

Cardiovascular mortality

Univariate predictors for long-term cardiovascular mortality

Univariate analysis revealed factors with a significant influence on cardiovascular mortality: age, sex, arterial hypertension, stroke, renal insufficiency, diabetes mellitus, myocardial infarction, heart failure, active smoking, Killip

Table 1 Baseline characteristics of the study population

Baseline characteristics	
Age (years, mean \pm standard deviation)	63.9 \pm 12.8
Sex (female/male)	29.3%/70.7%
Medical history at presentation	
Known arterial hypertension	53.4%
Previous stroke	4.8%
Known renal insufficiency	2.5%
Known diabetes mellitus	22.0%
Previous myocardial infarction	14.8%
Previous heart failure	1.9%
Active smokers	56.7%
Clinical characteristics at presentation	
Pain to CathLab (min, mean \pm standard deviation)	263.3 \pm 266.6
Killip class	
Class 1	84.0%
Class 2	7.0%
Class 3	1.8%
Class 4	5.8%
STEMI localization	
Anterior STEMI	41.9%
Inferior/posterior STEMI	47.6%
Other	10.5%
Coronary angiography	
One-vessel disease	48.5%
Two-vessel disease	29.0%
Three-vessel disease	21.5%
Successful pPCI	95.9%
Clinical characteristics during discharge	
LVEF %	
LVEF >50%	62.5%
LVEF 30-49%	33.5%
LVEF <30%	4.0%

CathLab, catheterization laboratory; LVEF, left ventricle ejection fraction; pPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

score, STEMI localization, single- or multi-vessel disease, successful pPCI, and LVEF. Patients who were smokers at the time of presentation demonstrated significantly better cardiovascular outcomes. Histories of stroke and renal insufficiency were the strongest predictors for cardiovascular outcomes, with an incidence approximately two-fold higher than in other patients. Patients with cardiovascular mortality were significantly older (73.7 years) at presentation, compared with the remaining patients (61.9 years). Cardiovascular mortality was higher in women (24.3%) than in men (14.3%) ($P < 0.0001$). Women (77.2 ± 11.2 years) were significantly older ($P < 0.0001$) than men (71.2 ± 11.6 years). No significant differences were found in the symptoms-to-CathLab time among survivors and deceased individuals ($P = 0.102$). Most cardiovascular deaths were caused by myocardial ischaemia and heart failures, while pulmonary embolisms and strokes were reported as the causes of death in 9 and 53 patients, respectively.

The predictors for adverse outcomes in STEMI patients after pPCI are shown in Table 2.

Multivariate predictors for long-term cardiovascular mortality and predictive model

Multivariate analysis revealed independent predictors for cardiovascular mortality (Table 3). Significant predictors based on the regression analysis were identified in the following categories: age, diabetes mellitus, renal insufficiency, heart failure, Killip class, and successful/unsuccessful pPCI. A predictive model was built to evaluate the risk of cardiovascular death with a high discrimination value (C-statistic = 0.84). The receiver operating characteristic curve for the predictive model is shown in Figure 2. The equation to assess the long-term risk of cardiovascular death is:

$$\begin{aligned} \text{logit } p = & -8.737 + (0.330 \times \text{known diabetes mellitus}) \\ & + (0.731 \times \text{Killip class}) \\ & + (0.722 \times \text{known renal insufficiency}) \\ & + (1.246 \times \text{past heart failure}) \\ & + (0.015 \times \text{successful/unsuccessful pPCI}) \\ & + (0.091 \times \text{age}) \end{aligned}$$

Landmark analysis

Cardiovascular mortality was assessed for 1 year and up to 12 years. Landmark analysis was performed beyond 1 year to exclude cardiovascular mortality related to myocardial infarction at presentation. The presence of renal insufficiency was the predictor with the worst outcome. Landmark analysis demonstrated the following predictors: diabetes mellitus, renal insufficiency, Killip class, and successful/unsuccessful pPCI (Figure 3).

Discussion

Long-term mortality after STEMI remains high. The result of this trial is unique about the possibility of identifying patients with a high risk of cardiovascular death with little or no symptoms.

Cardiovascular diseases were responsible for most deaths in our cohort, including in the landmark analysis after the 1st year.

We built a predictive model based on the multivariate predictor analysis. This predictive model could identify patients at high risk of cardiovascular death in the long-term perspective.

Geographical differences may influence cardiovascular mortality. A Scandinavian study [4] found that non-cardiovascular mortality was the major cause of death during long-term follow-up beyond 30 days after pPCI for STEMI; in our study, cardiovascular mortality was the major cause of death. These findings could reflect different lifestyles among nations. In the Czech Republic, there is a high prevalence of cardiovascular risk factors.¹³ These geographical differences may have impacts on local primary and secondary preventive care.

In a previous study [5], multivariate analysis showed that independent risk factors for all-cause mortality on follow-up beyond 6 months after pPCI for STEMI included advanced age, previous heart failure, renal dysfunction, and liver cirrhosis. In our study, multivariate analysis showed that predictors for cardiovascular mortality were similar to

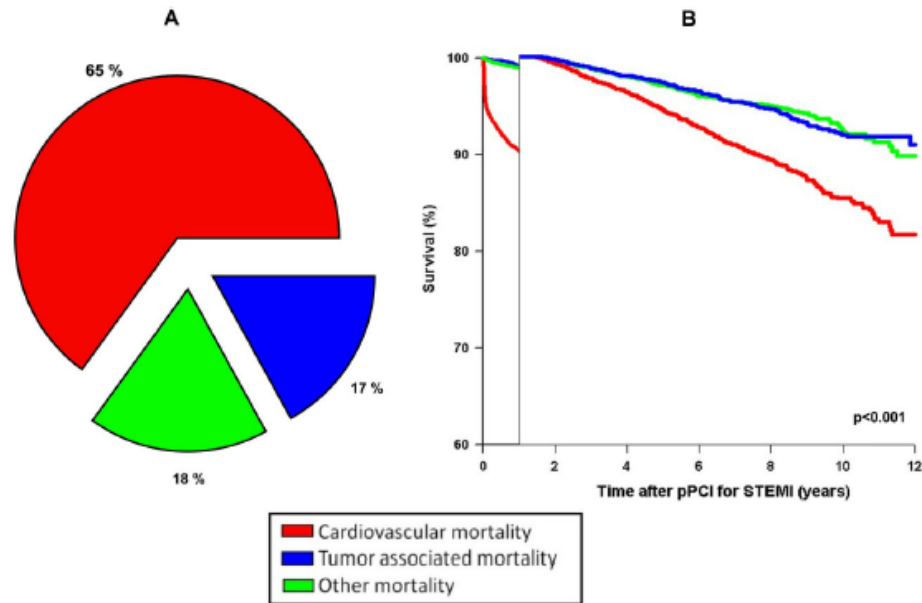


Figure 1 (A) Long-term mortality analysis according to the cause of death. (B) Landmark analysis for long-term cardiovascular mortality. pPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

the predictors for all-cause mortality; they included age, renal insufficiency, and previous heart failure (Table 3). Predictors for 1-year cardiac mortality were identified in a previous study¹⁴: age, diabetes mellitus, Killip class, cardiac arrest, creatinine, haemoglobin and troponin on admission, and left ventricular ejection fraction during hospitalization. Predictors for long-term cardiovascular mortality after the 1st year were age, diabetes mellitus, renal insufficiency, previous heart failure, Killip class at presentation, and successful pPCI. Patients who were smokers at presentation had better outcomes than did non-smokers. This paradox was previously reported^{4, 15} it presumably arises because many patients quit smoking for secondary prevention.

With respect to the predictive model for cardiovascular mortality presented above, patient stratification could help to provide more focused secondary preventive care for high-risk patients. Modern hypolipidaemic treatment using PCSK9 inhibitors is effective for high-risk patients. For better follow-up, computed tomography angiography, stress examinations, and other examinations may be used.

The Pain-to-CathLab time was not a significant predictor for long-term cardiovascular mortality. In the event of chest pain, early emergency calls could shorten the time from pain to diagnosis. However, the quality of the time period reported by the patients and physicians is also questionable. Mortality in women was higher because women in the sample were significantly older (6.0 years).

Recurrent angina is a significant symptom in long-term follow-up in patients after pPCI for STEMI which may have an important impact on the intensity of the follow-up. Patients with recurrent stable angina are more likely to be older, women with previous heart failure, multi-vessel disease and have a higher risk of coronary revascularization in long-term follow-up against patients without stable angina.¹⁶ The presence of stable angina is weakly associated with cardiovascular mortality, myocardial infarction, and stroke.¹⁶

In the Czech Republic, patients have regular check-ups via ambulatory cardiologists in secondary prevention of cardiovascular morbidity and mortality. Patients with recurrent angina are often seen by an ambulatory cardiologist before an acute coronary syndrome occurs. The question is how to identify patients with little or no symptoms.

The matter of more intensive long-term follow-up in patients after STEMI with the presence of severe comorbidities identified via our trial is debatable. On the one hand, the specific and more expensive treatment is usually reserved for patients with better prognoses, mostly patients with less comorbidities. But on the other hand, more intensive follow-up may have an impact not only on the higher usage of expensive medication but also may focus better on compensation of blood pressure, diabetes mellitus, etc. via standard medication resulting in better compensation of comorbidities. These factors may have an impact on long-term cardiovascular outcomes. Better compensation

Table 2 Cardiovascular mortality

Cardiovascular death	No (n = 4352)	Yes (n = 911)	P-value
Baseline characteristics			
Age (years, mean \pm standard deviation)	61.9 \pm 12.0	73.7 \pm 11.7	<0.001
Sex (female/male)	75.7%/85.7%	24.3%/14.3%	<0.001
Medical history at presentation			
Known arterial hypertension	14.0%	20.1%	<0.001
Previous stroke	22.2%	51.7%	<0.001
Known renal insufficiency	22.7%	56.3%	<0.001
Known diabetes mellitus	15.3%	24.3%	<0.001
Previous myocardial infarction	21.6%	35.1%	<0.001
Previous heart failure	9.9%	18.5%	<0.001
Active smokers	15.9%	8.1%	<0.001
Clinical characteristics at presentation			
Pain to CathLab (min, mean \pm standard deviation)	261.6 \pm 269.6	269.0 \pm 256.4	0.102
Kilip class			
Class 1	87.6%	12.4%	<0.001
Class 2	64.6%	35.4%	
Class 3	55.7%	44.3%	
Class 4	43.2%	56.8%	
STEMI localization			
Anterior STEMI	81.2%	18.8%	0.001
Inferior/posterior STEMI	84.9%	15.1%	
Coronary angiography			
One-vessel disease	88.7%	11.3%	<0.001
Two-vessel disease	83.0%	17.0%	
Three-vessel disease	70.1%	29.9%	
Successful pPCI	84.2%	15.8%	<0.001
Unsuccessful pPCI	49.2%	50.8%	
LVEF %			
LVEF >50%	91.2%	8.8%	<0.001
LVEF 30-49%	77.2%	22.8%	
LVEF <30%	39.7%	60.3%	

CathLab, catheterization laboratory; LVEF, left ventricle ejection fraction; pPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Table 3 Predictive model for cardiovascular mortality

	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Medical history at presentation			
Age	1.0950	1.0839-1.1063	<0.0001
Known diabetes mellitus	1.3915	1.0873-1.7808	0.0314
Known renal insufficiency	2.0586	1.1224-3.7757	0.0202
Previous heart failure	3.4773	1.6171-7.4774	0.0025
Clinical characteristics at presentation			
Kilip class	2.0780	1.8760-2.3019	<0.0001
Successful/unsuccessful pPCI	1.0153	1.0049-1.0259	0.0019

pPCI, primary percutaneous coronary intervention.

of cardiovascular morbidity may have an impact on the whole outcome of patients. We suppose that modern treatment for patients with hyperlipidaemia via PCSK9i and SGLT2i for patients with diabetes mellitus or heart failure may lead to a better cardiovascular outcome.

Age as a predictor of death should be assessed separately. Older patients more often have multi-vessel

ischaemic heart disease with calcified lesions that may not be appropriate for revascularization. This may lead to a more conservative approach.

Overall, centralized secondary prevention and complex national registries could provide an opportunity and overview for better follow-up of high-risk patients; they might enable more intensive and precise treatment of the underlying risk factors.

Limitations

This was a retrospective, academic study with a large sample from two cardiac centres. Our dataset only included parameters from two independent hospital registries; therefore, it did not include routinely collected data [e.g. the type of stent used (bare-metal or drug-eluting) and whether only balloon angioplasty was conducted]. The long-term outcomes were only evaluated from a mortality perspective; data regarding morbidity and hospitalizations were unavailable.

Conclusion

The mortality associated with myocardial infarction remains high despite intensive secondary preventive care. Cardiovascular diseases remain the leading cause of long-term mortality after pPCI in the Central European population. Our novel predictive model provides risk stratification and could identify high-risk patients who might benefit from a more aggressive approach. Benefits may include

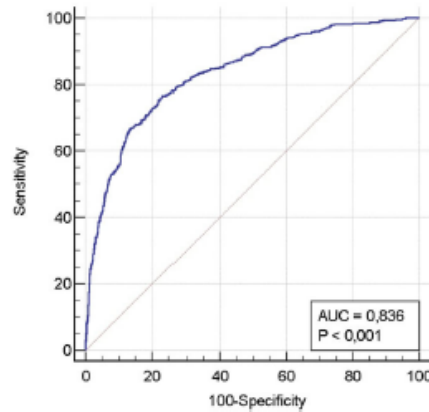


Figure 2 Receiver operating characteristic curve for the predictive model.

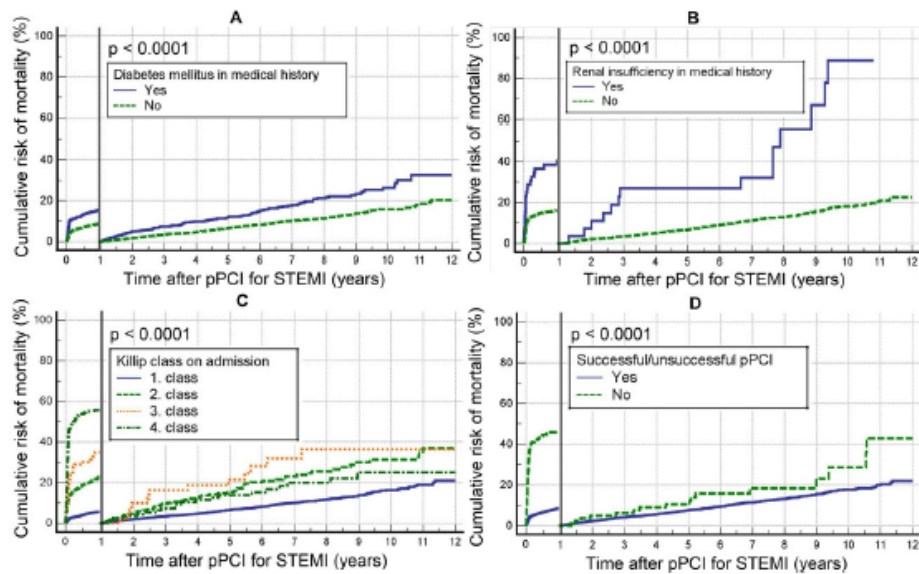


Figure 3 (A) Patients with a history of diabetes mellitus at presentation. (B) Patients with a history of renal insufficiency at presentation. (C) Killip classification for heart failure at presentation. (D) Patients with successful/unsuccessful primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. pPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

improvements in quality of life and life expectancy, as well as reduced socioeconomic consequences.

Acknowledgements

The authors thank the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic for providing mortality data.

Funding

Supported by project Interventional treatment of life-threatening cardiovascular diseases—INTERCARDIS, project EU Nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008388 and by the Charles University Research Programme SVV 260530/2020.

Conflict of interest: V.K. reports consultant contracts, lecture fees, and grant support from Philips, Medtronic, and BBraun. P.T. reports consultant contracts, lecture fees, and grant support from Medtronic and BBraun. Marek Neuberger is an employee of Medtronic Czechia. All other authors have no potential conflict of interest.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

- Parodi G, Memisha G, Valenti R, Trapani M, Migliorini A, Santoro GM, Antoniucci D. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart* 2005;91:1541-1544.
- Wang F, Gulati R, Lennon RJ, Lewis BR, Park J, Sandhu GS, Wright RS, Lerman A, Herrmann J. Cancer history portends worse acute and long-term noncardiac (but not cardiac) mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1680-1692.
- Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Asa M, Åkerblom A, Calais F, Eriksson P, Jensen J, Schersten F, de Smet BJ, Sjögren I, Tornvall P, Lagerqvist B. Outcome after percutaneous coronary intervention for different indications: long-term results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *EuroIntervention* 2016;12:303-311.
- Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engström T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2101-2108.
- Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yaku H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Abe M, Nagao K, Shizuta S, Ono K, Kimura T, CREDO-Kyoto AMI Registry Investigators. Cardiac and noncardiac causes of long-term mortality in ST-segment-elevation acute myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e002790.
- Widimský P, Bilková D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Portizka V, Groch L, Zelízko M, Budesínský T, Aschermann M; PRAGUE Study Group Investigators. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J* 2007;28:679-684.
- Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, Kralisz P, Prokopczuk P, Musiał WJ. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores-do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol* 2011;148:70-75.
- Cui K, Lyu S, Song X, Liu H, Yuan F, Xu F, Zhang M, Wang W, Zhang M, Zhang D, Tian J. Long-term safety and efficacy of staged percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol* 2019;124:334-342.
- Doost Hosseiny A, Maloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016;3:e000405.
- Klancík V, Kocka V. Five-year outcome after STEMI in primary PCI era. *Interv Akut Kardiol* 2021;20:106-110.
- Harley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p1-500.
- Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčovičková A, Šulc P, Eremišová L, Pudil J, Linhart A, Widimský J, Filipovský J, Mayer O, Lánská V, Poledne R, Stávek P. The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2015-2018. The Czech post-MONICA study. *Cor Vasa* 2020;62:6-16. doi: 10.33678/cor.2020.010
- Bulluck H, Zheng H, Chan MY, Foin N, Foo DC, Lee CW, Lim ST, Sahlen A, Tan HC, Tan JW, Tong KL, Wong AS, Wong PE, Yeo KK, Foo LL, Chua TS, Koh TH, Hausenloy DJ. Independent predictors of cardiac mortality and hospitalization for heart failure in a multi-ethnic Asian ST-segment elevation myocardial infarction population treated by primary percutaneous coronary intervention. *Sd Rep* 2019;9:10072.
- Wakabayashi K, Romaguera R, Laynez-Carnicero A, Maluenda G, Bendor I, Sardi GL, Gaglia MA, Mahmoudi M, González MA, Delhaye C, Torguson RL, Xue Z, Suddath WO, Sattler LF, Kent KM, Pichard AD, Lindsay JM, Weksman R. Impact of smoking on acute phase outcomes of myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22:217-222.
- Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, Eagle KA, Goto S, Guo J, Smith SC, Ohman EM, Scirica BM; the REACH Registry Investigators. Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004080.

7.3 Příloha III

 **Expert Review of Cardiovascular Therapy** 


ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierk20>



The many roles of urgent catheter interventions: from myocardial infarction to acute stroke and pulmonary embolism

Viktor Klancik, Viktor Kočka, Jakub Sulzenko & Petr Widimsky



To cite this article: Viktor Klancik, Viktor Kočka, Jakub Sulzenko & Petr Widimsky (2023) The many roles of urgent catheter interventions: from myocardial infarction to acute stroke and pulmonary embolism, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 21:2, 123-132, DOI: [10.1080/14779072.2023.2174101](https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2174101)



To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2174101>

 Published online: 10 Feb 2023.

 [Submit your article to this journal](#) 

 Article views: 5

 [View related articles](#) 

 [View Crossmark data](#) 

Full Terms & Conditions of access and use can be found at <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierk20>

REVIEW



The many roles of urgent catheter interventions: from myocardial infarction to acute stroke and pulmonary embolism

Viktor Klancik^{a,b}, Viktor Kočka^{b,c}, Jakub Sulzenko^{b,c} and Petr Widimsky^{b,c}

^aDepartment of Cardiology, Ceske Budejovice Hospital, Inc, Ceske Budejovice, Czech Republic; ^bDepartment of Cardiology, Charles University, Czech Republic; ^cDepartment of Cardiology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Czech Republic

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of cardiovascular mortality and a major contributor to disability worldwide. The prevalence of CVDs is continuously increasing, and from 1990 to 2019, it has doubled. Global cardiovascular mortality has increased from 12.1 million in 1990 to 18.6 million cases in 2019. The development of therapeutic options for these diseases is at the forefront of interest concerning the extensive socio-economic consequences. Modern endovascular transcatheter therapeutic options contribute to the reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

Areas covered: The article concentrates on the triad of the most common causes of acute cardiovascular mortality and morbidity – myocardial infarction, ischemic stroke, and pulmonary embolism. Current evidence-based indications, specific interventional techniques, and remaining unsolved issues are reviewed and compared. A personal perspective on the possible implications for the future is provided.

Expert opinion: Primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction is a well-established therapeutic option with proven mortality benefits. We suppose that catheter-based interventions for acute stroke will spread quickly from centers of excellence to routine clinical practice. We believe that ongoing research will provide a basis for the expansion of interventional treatment of pulmonary embolism soon.

ARTICLE HISTORY

Received 4 November 2022
Accepted 25 January 2023

KEYWORDS

Percutaneous; catheter; intervention; myocardial infarction; ischemic stroke; pulmonary embolism

1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of cardiovascular mortality and a major contributor to disability worldwide. CVDs cause approximately one-third of all deaths, with the dominant proportion of myocardial infarction (MI), ischemic stroke (IS), and pulmonary embolism (PE). Over three-quarters of cardiovascular mortality occurs in low- and middle-income countries [1,2]. The global prevalence of CVDs is continuously increasing, and from 1990 to 2019, has doubled, from 271 million in 1990 to 523 million cases in 2019. Global cardiovascular mortality has increased from 12.1 million in 1990 to 18.6 million cases in 2019. At the same time, the global trend for disability-adjusted life years (DALYs) has doubled, and the years lived with a disability have also doubled [2].

Considering the possibilities of modern therapy, the total rate of patients with cardiovascular diseases is increasing, and their survival time is extending. This may explain the two-fold increase in prevalence and only a 50% increase in mortality.

Mini-invasive transcatheter interventions are essential and often life-saving therapeutic options for many cardiovascular diseases. This review aims to summarize and compare the approach to urgent catheter interventions for MI, stroke, and PE.

2. Epidemiology

The overview is summarized in Table 1.

2.1. Myocardial infarction

Coronary artery disease (CAD), as a combination of acute and chronic processes, is the most common cause of death worldwide [5]. MI is the acute manifestation of CAD.

The prevalence of CAD is approximately 6.4%, and of MI is around 2.0% [6].

The incidence of MI has decreased significantly in developed countries, from 287 per 100,000 in 2000 to 208 per 100,000 in 2008 [7]. A significant decrease in the incidence of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) occurring after 1999 was observed, but the incidence of non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) versus STEMI increased threefold between 1990 and 2006 [8]. The incidence of STEMI was 50 per 100,000 in 2008, and of NSTEMI was 132 per 100,000 in 2005 [7,9]. A significant contribution to higher NSTEMI incidence is the detection of less severe MI due to the better sensitivity of laboratory tests. Concurrently, modern pharmacotherapy probably reduces the risk of transition from NSTEMI to STEMI [8].

The 1-year mortality of patients after MI of all types is approximately 7.2%. 1-month total mortality after STEMI and NSTEMI is approx. 6.7% and 4.7%, respectively. Long-term total mortality up to 10 years after STEMI and NSTEMI is approx. 19.6% and 22.8%, respectively [10]. The mortality data are different in many other studies, and the most likely explanation is the selection bias.

Article highlights

- Cardiovascular diseases are the most significant worldwide cause of morbidity and mortality, contributing to one-third of all deaths.
- The global prevalence of cardiovascular diseases is constantly increasing.
- Mini-invasive interventions in acutely ill patients usually increase the chance of a quick return to independent life.
- Primary percutaneous coronary intervention is a well-established method for treating acute myocardial infarction with ST-segment elevations.
- Transcatheter interventions for acute stroke are concentrated in centers of excellence, but we believe in their expansion into routine clinical practice.
- Intensive research on transcatheter therapy of pulmonary embolism with promising results is currently underway.

2.2. Ischemic stroke

Ischemic stroke is the second leading cause of cardiovascular death and the major cause of disability worldwide and accounted for approximately 116 million global DALYs in 2016 [11].

The incidence of IS is increasing worldwide. The estimated incidence was 11.6 million in 2010 and increased to 13.7 million cases in 2016 worldwide. The highest increase in the incidence of stroke is located in low- and middle-income countries but is relatively stable in high-income countries [11]. The stable incidence in high-income countries can be attributed to better primary preventive care and therapy of modifiable risk factors such as hyperlipidemia and arterial hypertension.

The 1-year mortality of patients after IS is approximately 23.6% [12] and is highly influenced by the level of medical care. Thus, the risk of age-standardized stroke-related mortality is 3.6 times higher in low-income countries than in high-income countries [13,14].

Regarding the etiology of stroke, two major causes are differentiated – ischemia, which is the cause in about 87% of strokes and hemorrhage in the rest of the cases [11]. In this article, we will only focus on the endovascular treatment of ischemic strokes.

When comparing myocardial infarction and endovascular stroke treatment, one major epidemiology difference must be pointed out – the completely different ratio of patients eligible for endovascular therapy. In STEMI patients, the vast majority of cases can be treated endovascularly. This can be observed in countries with developed primary percutaneous coronary intervention (pPCI) network where up to 92% of STEMI patients receive pPCI as a primary treatment strategy [15]. On the other hand, the estimated proportion of IS that can be treated endovascularly is only 10–15% of cases [16], and the real practice data shows that an even much smaller

proportion of IS patients (around 1.9% in Europe) are receiving the endovascular treatment [17].

2.3. Pulmonary embolism

Pulmonary embolism is the third leading cause of cardiovascular death and is associated with many inherited and acquired risk factors.

The prevalence of pulmonary embolism in the global population is not reliably described. Based on a study by Meignan M. et al., a high proportion of patients with deep vein thrombosis have asymptomatic PE [18].

The incidence is estimated to be approx. 60 to 70 cases per 100 000, corresponding to 10 million cases per year worldwide [19–21]. The incidence of PE is increasing worldwide, but according to the analysis of European, Asian, and North American populations, the fatality of PE is decreasing. The incidence of PE is increasing partly due to the increased sensitivity of diagnostic methods, especially CT angiography of pulmonary arteries. On the other hand, this results in a higher rate of less severe PE detection that corresponds with lower fatality [19,21,22].

The 1-year mortality of patients after PE is approximately 23.0% [23]. The mortality is often caused by co-morbid conditions causing PE.

3. Pathophysiology

3.1. Myocardial infarction

Myocardial infarction is pathologically defined as myocardial cell necrosis caused by ischemia. The definition is based on ESC criteria [24].

The long-standing presence of atherosclerosis in coronary arteries and the sudden, unpredictable rupture of a vulnerable plaque usually precede myocardial necrosis. The formation of a thrombus and arterial occlusion follows. The human heart has a poor native collateral supply, which is usually unable to provide sufficient blood supply in acute vessel occlusion [25].

The necrosis spreads from the subendocardium, which is more vulnerable to ischemia due to the epicardial course of major coronary arteries.

One of the remaining issues in MI interventional treatment remains the topic of microvascular obstruction. This is characterized by inadequate myocardial reperfusion at the micro-circulatory level, after a successful reopening of the epicardial infarct-related artery, without evidence of a persistent mechanical obstruction. No-reflow mechanisms are not fully understood – distal thrombotic microembolization, vascular reperfusion injury, adrenergic microvascular constriction, and myocardial edema may contribute. Despite all efforts,

Table 1. Epidemiology of major acute cardiovascular diseases.

	Incidence per 100,000	Prevalence	30-day mortality
Myocardial infarction	208 [7]	2.0% [6]	5.9% [10]
Ischemic stroke	156 [11]	1.1% [11]	15.0% [3]
Pulmonary embolism	70 [20]	NA	10.7% [4]

microvascular obstruction significantly adversely affects cardiovascular mortality [26,27].

Due to recent advances in genetics and molecular biology, the ability to regenerate cardiomyocytes in lower vertebrate species has been proven. Current research focuses on the possibility of inducing human regenerative abilities [28].

3.2. Ischemic stroke

Ischemic stroke is defined as neurological dysfunction caused by impaired perfusion through the blood vessels to the brain [29].

The pathophysiology of IS differs in many regards from MI, which has direct consequences in the treatment decision-making process.

The main difference is in the etiology of vessel occlusion. As the MI is dominantly caused by thrombosis on the ruptured atherosclerotic plaque, the IS is much more often caused by embolization, whether from the cardiac or carotid origin. This difference led to the development of different tools and techniques used for IS endovascular treatment, as mentioned below.

After the large brain vessel occlusion occurs, the clock begins to tick. The perfusion of the tissue after the occlusion reduces significantly, and when it drops below 22 ml/100 g/min, neurons lose their function. Thus neurological symptoms occur. When the perfusion is below 12 ml/100 g/min irreversible necrosis begins to establish [30]. The well-known concept of penumbra describes these pathophysiological facts. In the center of ischemic tissue, the necrosis starts to set and grows to the periphery while reducing the amount of the tissue potentially salvageable by recanalization. On average, every 1 minute, 1.9 million neurons disappear due to ischemia [31].

The speed of necrosis spread mostly depends on the quality of leptomeningeal and the circle of Willis collaterals [32].

All these facts have direct clinical consequences. Most of the patients who will benefit from endovascular treatment are those with small ischemic core and large salvageable penumbra. In the first six hours after symptom onset, the evaluation of established ischemia is mainly done by Alberta Stroke Program early native CT (ASPECT) score. Late presenters (6–24 hours after symptom onset) require more detailed penumbra/ischemic core evaluation by CT perfusion or diffusion-weighted imaging MRI [33,34].

The second most important consequence is that the effect of the endovascular treatment is highly time-dependent, and the relation between timely reperfusion and clinical outcomes is even more closely than in the case of MI – up to 26% decrease in the probability of a good functional outcome for every 30-minute delay of reperfusion was observed [35,36].

3.3. Pulmonary embolism

Pulmonary embolism is defined as an obstruction of pulmonary circulation, typically by a thrombus. The classical origin is in the lower limb deep venous system. The size of venous thrombus in PE patients is much larger than the arterial thrombus in MI and IS.

Significant thrombotic occlusion of the pulmonary artery leads to pulmonary hypertension, right ventricular afterload increase, and may result in acute right ventricular failure. Due to ventricular interdependency, dilated and failing right ventricle decreases the preload of the left ventricle, resulting in hypotension and a decrease in coronary perfusion pressure, thus further increasing the injury to the right ventricle. This self-perpetuating cycle leads to shock and is responsible for the acute mortality of PE [20].

The outcome of the PE patient does not depend on the extent of possible necrosis of the lung tissue but on hemodynamic instability. Pulmonary infarction occurs in less than 30% of patients with PE because of the dual blood supply to the lungs via pulmonary and bronchial vessels [37].

4. Development of interventions

4.1. Cardiac catheterization

At the turn of the millennium, there was a dramatic change in the management of patients with acute STEMI – the concept of a mechanical re-opening of occluded coronary artery emerged. The PRAGUE-1 trial demonstrated the superiority of pPCI over thrombolytic therapy in patients with acute STEMI [38]. The PRAGUE-2 trial and the DANAMI-2 trial extended this novel treatment also to patients requiring transport from the local hospital [39,40]. Considering the results of these trials, it was necessary to develop a methodology to ensure the availability of catheterization laboratories. The fundamental pillars were established: 1) volume of pPCI for STEMI > 600/year per 1,000,000 inhabitants; 2) 24/7 hours of service; 3) availability for more than 70% of patients with STEMI [41].

The first generation of stents (bare metal stents) significantly improved the safety of coronary angioplasty. The drug-eluting stents have addressed the issue of restenosis due to neointimal hyperplasia [42]. The development of bioresorbable scaffolds was an intuitively very attractive idea, and promising early results were also reported for STEMI treatment [43,44]. Due to a higher risk of scaffold thrombosis and myocardial infarction, bioresorbable scaffolds were unfortunately subsequently withdrawn from the market in 2017 [42].

Thrombaspiration in pPCI seems a very intuitive and logical option – removing the thrombus should prevent distal embolization. Despite promising initial results, the results of two large randomized trials, TASTE [45] and TOTAL [46], did not demonstrate any benefit of thrombus aspiration catheters, and TOTAL showed an increase in IS, probably related to embolization of extracted thrombotic material. Thus, thrombaspiration is routinely not recommended [47].

4.2. Stroke catheterization

In the 1980s the first reports of endovascular stroke treatment attempts consisting of catheter-guided thrombolysis injected in the proximal part of the thrombus were published [48]. Subsequently, this approach was investigated in a randomized trial PROACT which revealed a significantly higher rate of reperfusion compared to placebo but with a higher risk of symptomatic intracranial hemorrhage [49].

At the beginning of the millennium, mechanical thrombectomy devices were introduced as promising tools for large vessel occlusion reperfusion [50]. One of the first endovascular devices was the retriever – a corkscrew-shaped nitinol wire used to remove the clot from the vessel [51]. Based on the results of the MERCI Trial, which showed a higher recanalization rate comparing the historical cohort with an acceptable risk of hemorrhagic complications, the device was approved for clinical use. Still, the recanalization rate of retrievers was only 46% [52].

The most significant milestone in endovascular stroke treatment was the introduction of second-generation stent retrievers. In 2012 SWIFT Trial and TREVO 2 Trial showed superiority over the first generation of retrievers [53]. And in 2015, several randomized trials using the second generation of stent retrievers, showed clear superiority of endovascular treatment compared to the best medical treatment (BMT), including intravenous thrombolysis in terms of 90 days functional neurological outcomes [54–59].

These trials completely changed the guidelines and practice and made endovascular stroke treatment the preferred approach in eligible patients with large vessel occlusion [60].

Concurrently with stent retrievers, another technique consisting of direct aspiration of clot using large bore aspiration catheters was evolving [61]. The results of the trials COMPASS, ASTER, and ADAPT FAST confirmed the non-inferiority of thrombus aspiration compared to stent retrievers [61–63].

4.3. Pulmonary embolism catheterization

Catheter-based solutions for PE already began in the 1960s. The first device was the large bore (12 French) suction catheter developed specifically for endovascular mechanical thrombectomy in PE. Then for many decades, the pharmacologic approach to PE prevailed. Catheterization techniques gained attention in 21. century again due to persistently high mortality of intermediate and high-risk subgroups of PE.

In 2013, the ULTIMA [64] randomized trial demonstrated catheter-directed thrombolysis (CDT) facilitated by ultrasound thrombus disruption as a superior method to anticoagulant therapy with heparin alone in patients with intermediate-risk PE with the primary end-point being the reversal of right-ventricular dilatation [64]. In 2015, the single-arm, non-

randomized SEATTLE II [65] and PERFECT [66] trials were published, which demonstrated the safety of using CDT (with and without ultrasound facilitation) in patients with massive and sub-massive embolism, while no hemorrhagic stroke as a complication occurred. CDT enabled approximately up to a three-quarter reduction in the dose of tissue-plasminogen activator compared to systemic thrombolysis [21]. Again, the endpoints were surrogate, based on imaging of the right ventricle and pulmonary pressure measurements, not clinical ones.

A recent small pilot study compared catheter-directed thrombolysis versus standard anticoagulation therapy again with promising results in patients with intermediate-high-risk PE. There was no life-threatening bleeding, and a significant decrease in pulmonary artery systolic pressure and a significant decrease in the right-ventricle/left-ventricle ratio at 24 hours were observed [67].

5. Catheterization techniques

The overview is summarized in Table 2.

5.1. Myocardial infarction

The pPCI is a well-established urgent procedure performed on patients receiving very efficient antithrombotic treatment. The radial access results in a lower rate of bleeding complications than the femoral artery puncture and is clearly recommended by guidelines. A drug-eluting stent implantation is routine, delayed stenting can be considered individually, but not as a routine strategy [47]. The use of drug-coated balloons seems promising for a selected population and might warrant further large randomized studies. Direct stenting with less vessel manipulation might prevent no-reflow and should be considered for „soft“ thrombotic lesions. On the other hand, culprit lesion calcification is severe or moderate in over 30% of STEMI patients (and likely to become more frequent in the future). It is associated with an increased risk of death, stent thrombosis, and revascularization [78]. High-pressure predilatation with non-compliant, cutting, or scoring balloons is routinely used, but their role in the specific setting of primary PCI is not well described. Rotational atherectomy and excimer laser atherectomy facilitate stent delivery and improve procedural results.

Table 2. Overview of interventional techniques.

	Myocardial infarction	Ischemic stroke	Pulmonary embolism
Access	Radial/Femoral (arterial)	Femoral/Brachial/Radial (arterial)	Femoral/Jugular (venous)
Device dimensions	4–8 FR [68]	6–9 FR [69]	4–26 FR [70–72]
Iodine contrast medium volume	150 ml [73]	120 ml [74]	0–120 ml [75]
Techniques (the most used)	- Direct stenting - Balloon pre-dilatation followed by stenting - Drug-coated balloon dilatation	- Stent retrievers - ADAPT technique - Solombra technique	- Suction thrombectomy - Mechanical thrombectomy - Catheter-directed thrombolysis ± ultrasound facilitation
Target time	Door-to-balloon [76] 90 minutes	Door-to-recanalization [77] 90 minutes	NA

ADAPT – The direct aspiration first pass technique; FR – French

Still, these complex adjunct procedures might increase the rate of restenosis [79,80], and rotational atherectomy is rarely used in STEMI due to the risk of no-reflow, it is contraindicated in the presence of coronary thrombus. Intracoronary lithotripsy is another recently introduced option, this technique is easy and quick to use, i.e. suitable for the acute setting of pPCI, and the success rate was 90% in a recent small study [81].

Cardiogenic shock complicating STEMI is a major cause of in-hospital mortality. Intraaortic balloon pump is not routinely recommended as it did not affect mortality at 6 years follow-up [82]. Extracorporeal membrane oxygenation and left-ventricle assist devices like Impella provide excellent hemodynamic support and are used on a case-by-case basis in centers of excellence. The topics of hemodynamic support optimal timing (before or after the opening of culprit vessel) and patient selection are currently discussed, and invasive assessment of left ventricle filling pressure might have a role.

5.2. Ischemic stroke

In the endovascular treatment of IS, three basic techniques are used – stent retrievers, the direct aspiration first pass technique (ADAPT) and the Solubra technique.

Stent retrievers are soft self-expandable meshes that are released from the microcatheter at the side of the occlusion. A few minutes after release, when the stent retriever achieves the optimal radial force, it is pulled out together with the microcatheter. In the ideal scenario, the occlusive thrombus is extracted together with a stent retriever. Stent retrievers are today routinely used together with balloon guide catheters. These catheters temporarily stop the blood flow in the internal carotid artery during the extraction of the stent retriever and facilitate the extraction of thrombus by aspiration from the balloon guide catheters during the pull-out. Several trials proved that using balloon guide catheters achieves faster recanalization, more often first-pass effect and improved clinical outcomes compared to proximal large-bore conventional guide catheters [83,84].

ADAPT technique is based on the direct aspiration of the thrombus by a large bore catheter placed at the proximal part of the thrombus using a pump [85]. Solubra technique combines both mentioned techniques when the stent retriever is used together with aspiration from a large bore catheter.

Some data suggests that each technique could perform better in different specific settings. Stent retrievers seem to perform better in cases when the thrombus is soft and red blood cell-rich (which is represented by hyperdense vessel sign on initial non-contrast CT or blooming/susceptibility sign on magnetic resonance imaging). On the contrary, direct aspiration seems to perform better in the case of fibrin-rich thrombus when these imaging signs are not present [86,87].

5.3. Pulmonary embolism

Endovascular treatment of PE is much less developed than MI and IS. Two different patient populations are currently targeted.

- (1) Catheter-based interventions are compared with standard anticoagulation in intermediate-high risk PE patients with dilated and ischemic right ventricle but stable hemodynamics. An international multicenter randomized study HI-PEITHO of catheter-directed thrombolysis facilitated by ultrasound started enrollment [88], and another randomized academic multicenter study without ultrasound facilitation will begin soon (clinicaltrials.gov No: NCT05493163). Both studies have clinical endpoints, patient safety with low-dose local thrombolysis is of paramount importance in this hemodynamically stable patient cohort, and both studies use small caliber and soft catheters. A recently published case series with new endovascular catheter combining mechanical a pharmacological reperfusion was reported, and this technique awaits further evaluation [89].
- (2) High-risk PE patients are defined by hemodynamical instability and require urgent reperfusion of the pulmonary artery tree. The standard treatment is systemic thrombolysis, and mechanical reperfusion is reported in case series of thrombolysis contraindications or failure. The need for immediate reperfusion dictates larger-sized catheters use based on thrombus aspiration by suction, thrombus fragmentation by angioplasty balloons, rheolytic thrombectomy, and thrombus entrapment in nitinol-based systems, etc. All these devices are reviewed in [90] and can be combined with local thrombolytic administration [91]. These procedures are technically more complex, require manipulation of larger devices in pulmonary arteries, and have higher procedural costs.

6. Outcomes and pitfalls

The overview of complications is summarized in Table 3.

6.1. Myocardial infarction

Percutaneous coronary intervention and its high availability in developed countries led to a gradual decrease in morbidity and mortality due to STEMI and a simultaneous reduction of its risk of arrhythmic and mechanical complications.

Microvascular obstruction remains a complex problem. In patients with STEMI treated with pPCI is a major cause of the no-reflow phenomenon, and this is strongly associated with mortality and hospitalization for heart failure within 1 year [100].

Due to the increasing density of cardiocenters with 24/7 availability of catheterization laboratories, the time delay from emergency calls to interventions is shortening. However, the variable time delay from the onset of symptoms to the emergency call remains a problem, adversely affecting patient outcomes. Better patient education about symptoms accompanying acute coronary syndromes may lead to a shortening of this delay with the potential to lower cardiovascular morbidity and mortality.

6.2. Ischemic stroke

Endovascular treatment (ET) of IS in the selected group of patients with large vessel occlusion proved to be a better option providing superior clinical outcomes compared to the

Table 3. Complications of interventions.

	Total rate	Complications – overview	Individual rate
Percutaneous coronary Intervention	3.4–4.8% [18,92]	<ul style="list-style-type: none"> • Coronary perforation • Coronary dissection • Arrhythmias VT/VF • No-reflow • Pericardial tamponade • Device embolization 	0.19–1.5% [92] 1.1% [93] 4.3% [94] 0.6–2.0% [95] 0.12% [96] 0.2% [95]
Ischemic stroke Intervention	4.0–31.0% [97]	<ul style="list-style-type: none"> • Intracerebral bleeding • Subarachnoid bleeding • Distal embolization • Arterial perforation • Dissection • Vasospasm • Stent detachment 	1.9–15.8% [97] 1.0–5.5% [97] 1.0–12.5% [97] 0.7–4.9% [97] 0.6–6.7% [97] 3.0–23.0% [97] 0.7–3.9% [97]
Catheter-directed Intervention for pulmonary embolism	2.4–3.6% [72]	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorrhagic stroke • Pulmonary hemorrhage • Perforation or dissection of the pulmonary artery • Arrhythmias • Right-sided valvular regurgitation • Pericardial tamponade 	0.4–0.6% [98] NA NA NA NA NA
Other complications		<ul style="list-style-type: none"> • Contrast-induced nephropathy 	<14.0% [99]

VT – ventricular tachycardia; VF – ventricular fibrillation

best medical treatment (BMT), including the administration of intravenous thrombolysis. HERMES meta-analysis, which analyzed five randomized trials comparing ET vs. BMT, showed good functional outcomes 90 days after stroke, defined as a modified Rankin Scale (mRS) score 0–2 in 46% of patients in the interventional group compared to 26.5% in the medical group (OR 2.35 (1.85–2.98); $p < 0.0001$) [101].

The functional outcome of the individual patient after endovascular treatment of IS depends on many variables. As was already mentioned, time plays a key role. The sooner the treatment is provided, the higher the odds of a good clinical outcome [35,36].

Different occlusion anatomical localization also plays an important role in terms of probabilities of good clinical outcomes. The best results are observed in isolated middle cerebral artery occlusion, contrary to much worse results in carotid occlusions or posterior circulation strokes [102].

Even though the ET for IS is an invasive procedure, the rate of clinically relevant complications using modern devices does not differ significantly when comparing patients treated by intravenous thrombolysis. In above mentioned HERMES meta-analysis, the risk of symptomatic intracranial hemorrhage was 4.4% in ET group compared to 4.3% in the BMT group [OR 1.07 (0.62–1.83); $p = 0.81$], and also the risk of parenchymal hematoma type 2 was comparable between the groups [101].

In comparison to other endovascular procedures, the risk of peri-procedural complications in endovascular stroke treatment is one of the highest, as shown in Table 3. Yet the risk of complications is outweighed by the potential benefit of the procedure in the well-indicated group of patients.

6.3. Pulmonary embolism

The endovascular approach for PE is associated with the risk of bleeding and mechanical complications. Intracranial bleeding is the most feared complication.

The PEITHO [103] trial in 2014 demonstrated an increased incidence of bleeding in patients after systemic administration of tenecteplase versus unfractionated heparin in the intermediate-risk population. Subsequently, the PERFECT [66], ULTIMA [64], SEATTLE II [65] trials of low-dose catheter-directed thrombolysis did not find any increase in major or intracranial bleeding.

Considering the larger dimensions of the devices used for endovascular interventions in high-risk PE cohorts, there is also a higher risk of mechanical complications. Complications presented in Table 3 have all been described [104], but the incidence of these rare and often device-specific complications is not well described.

Although the results of ET in PE patients so far look promising, it is still a subject of research consolidated in large cardiovascular centers with particular interest. The results await confirmation in large studies with clinical end-points.

7. Expert opinion

Interventional cardiology is a very dynamic field with great emphasis on treating acute cardiovascular diseases, where the largest mortality benefit is expected. Acutely ill patients often benefit from the minimally invasive nature of these procedures with low procedural risk and usually rapid return to independent life. The interventional treatments of myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism differ in many aspects – vascular access is arterial or venous, the size of the clot and intervened vascular structures span a wide range, techniques vary, and outcome measures are different. However, there are many apparent similarities:

- blood clotting plays a major role in the pathophysiology
- all these interventions need to be provided on an urgent basis with 24/7 availability of a highly skilled team of health care professionals

- all these interventions require basic vascular catheterization skills, and many techniques are overlapping or at least similar
- clinical results are closely linked to the timely application of the catheter-based intervention, especially in myocardial infarction and stroke patients ('time is muscle,' 'time is brain')
- the cost is often high, possibly limiting the spread to low-income countries – geographic variables and health care organization dictate the availability, often resulting in better coverage in densely populated regions
- research is often fast progressing, and evidence is mainly based on high-quality outcome studies

We expect that the interventional cardiologist of the future will be educated and proficient in at least two of these vascular territories. Training should also include other non-acute interventions, for example, the rapidly expanding field of structural heart procedures. Training in imaging becomes more important – in fact, the knowledge of computed tomography provides a clear advantage for stroke and pulmonary embolism interventions. Novel software is already helping to interpret computed tomography three-dimensional datasets, and automated analysis based on artificial intelligence will likely become available soon. These new skills will need to be incorporated into training programs. We would like to discuss the topic of outcome measures briefly – mortality (both total and cardiovascular) is the current gold standard in interventional cardiology. It will undoubtedly remain an important major parameter in acute life-threatening cardiovascular diseases. However, we feel that softer parameters, like speed of recovery, quality of life, treatment cost etc., are likely to become important in the future.

In conclusion, primary PCI for STEMI is a well-established and mature therapeutic option with clearly proven mortality benefits. We believe that catheter-based interventions for acute stroke will spread quickly from centers of excellence to routine clinical practice. Finally, we hope that ongoing research will provide a basis for the expansion of interventional treatment of pulmonary embolism soon.

Abbreviations

CVDs	Cardiovascular diseases
MI	Myocardial infarction
IS	Ischemic stroke
PE	Pulmonary embolism
DALYs	Disability-adjusted life years
CAD	Coronary artery disease
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
PPCI	Primary percutaneous coronary intervention
BMT	Best medical treatment
CDT	Catheter-directed thrombolysis
ADAPT	The direct aspiration first-pass technique
ET	Endovascular treatment

Funding

This article was supported by the Charles University Research project (260530/SVV/2020), the Charles University Research Centre program (no.

UNCE/MED/002), and by project INTERCARDIS (project EU Nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008388).

Declaration of interest

V Kočka reports proctoring for Medtronic, lecture fees from Medtronic, Abbott Vascular, Philips, and Terumo. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

References

Papers of special note have been highlighted as either of Interest (*) or of considerable interest () to readers.**

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–1210.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update From the GBD 2019 Study [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1958–1959]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
3. Gatteringer T, Posekany A, Niederkorn K, et al. Predicting early mortality of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(2):349–356.
4. Bach AG, Taute BM, Baasai N, et al. 30-day mortality in acute pulmonary embolism: prognostic value of clinical scores and anamnestic features. *PLoS One*. 2016 [Cited 2016 Feb 11];11(2):e0148728.
5. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
6. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(2):139–144.
7. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155–2165.
8. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1026–1034.
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40–47.
10. Bouisset F, Ruidavets JB, Dallongeville J, et al. Comparison of short- and long-term prognosis between ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *J Clin Med*. 2021 [Cited 2021 Jan 7];10(2):180.
11. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S6–S16.
12. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(8):2318–2324.
13. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820.
14. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129–142.

15. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943–957.
16. McMeekin P, White P, James MA, et al. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J*. 2017;2(4):319–326.
17. Aguiar de Sousa D, von Martal R, Abilleira S, Aguiar de Sousa D, von Martal R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J*. 2019;4(1):13–28.
18. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):159–164.
19. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2):92–98.
20. Belohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129–138.
21. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
22. Dogan H, de Roos A, Geleijns J, et al. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(4):307–316.
23. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort. *Am J Med*. 2013;126(9):832.e13–832.e8.32E21.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–269.
25. Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart. *BMC Med*. 2013 [Cited 2013 Jun 4];11(1):143.
26. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *PROACT Investigators*. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*. 1998;29(1):4–11.
27. Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol*. 2015;88(1047):20140470.
28. Broughton KM, Wang BJ, Frouzi F, et al. Mechanisms of cardiac repair and regeneration. *Circ Res*. 2018;122(8):1151–1163.
29. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 [Cited 2020 Oct 15];21(20):7609.
30. Heiss WD. Radionuclide imaging in ischemic stroke. *J Nucl Med*. 2014;55(11):1831–1841.
31. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–266.
32. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):909–921.
33. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21.
34. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718.
35. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279–1288.
36. Ribo M, Molina CA, Cobo E, et al. Association between time to reperfusion and outcome is primarily driven by the time from imaging to reperfusion. *Stroke*. 2016;47(4):999–1004.
37. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2021;202:162–169.
38. Widimský P, Groch L, Zelzko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The Prague study. *Eur Heart J*. 2000;21(10):823–831.
- **The trial demonstrated the superiority of primary angioplasty vs. immediate thrombolysis for acute STEMI.**
39. 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(8):733–742.
40. Widimský P, Budesinský T, Vorác 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(1):94–104.
- **The trial demonstrated the importance of eventual long-distance transport for primary angioplasty in patients with acute STEMI**
41. Knot J, Widimský P, Wijns W, et al. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention*. 2009;5(3):299–309.
42. Canfield J, Totary-Jain H. 40 years of percutaneous coronary intervention: history and future directions. *J Pers Med*. 2018 [Cited 2018 Oct 1];8(4):33.
43. Kocka V, Malý M, Toušek P, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart J*. 2014;35(12):787–794.
44. Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J*. 2014;35(12):777–786.
45. Fröbert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J*. 2010;160(6):1042–1048.
46. Jolly SS, Cairns JA, Lavi S, et al. Thrombus aspiration in patients with high thrombus burden in the TOTAL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1589–1596.
47. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177.
48. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1983;4(3):401–404.
49. Le Guennec L, Cholet C, Huang F, et al. Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2018 [Cited 2018 Dec 20];8(1):129.
50. Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Krüssmann V, et al. A short history of thrombectomy - Procedure and success analysis of different endovascular stroke treatment techniques. *Interv Neuroradiol*. 2021;27(2):249–256.
51. Bageac DV, Gershon BS, De Leacy RA. The evolution of devices and techniques in endovascular stroke therapy. In: Dehkharghani S, editor. *Stroke*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. p. 1–15. June 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572010/>
52. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432–1438.
53. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1230]. *Lancet*. 2012;380(9849):1231–1240.
54. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):394]. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20.

55. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–1018.
56. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–1030.
57. Shok Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–2295.
58. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–2306.
59. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, et al. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016 [Cited 2016 Jan 25];11(1):e0147287.
60. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440–e441]. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
61. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(4):260–264.
62. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with Acute ischemic stroke and large vessel occlusion: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(5):443–452.
63. Turk AS 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10175):998–1008.
64. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–486.
65. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the seattle II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–1392.
66. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148(3):667–673.
67. Kroupa J, Buk M, Weichert J, et al. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *EuroIntervention*. 2022 [Cited 2022 Oct 7];18(8):e639–e646.
68. Grossman PM, Gurm HS, McNamara R, et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):636–644.
69. Brekenfeld C, Schroth G, El-Koussy M, et al. Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke*. 2008;39(4):1213–1219.
70. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, et al. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):415–420.
71. Barjaktarevic I, Friedman O, Ishak C, et al. Catheter-directed clot fragmentation using the Cleaner™ device in a patient presenting with massive pulmonary embolism. *J Radiol Case Rep*. 2014 [Cited 2014 Feb 1];8(2):30–36.
72. Avgerinos ED, Chaer RA. Catheter-directed interventions for acute pulmonary embolism. *J Vasc Surg*. 2015;61(2):559–565.
73. Liu Y, Liu YH, Chen JY, et al. Safe contrast volumes for preventing contrast-induced nephropathy in elderly patients with relatively normal renal function during percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(12):e615.
74. Delgado Acosta F, Jiménez Gómez E, Bravo Rey I, et al. Contrast-induced nephropathy: a dilemma between loss of neurons or nephrons in the setting of endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol*. 2020;26(1):33–37.
75. Graif A, Patel KD, Wimmer NJ, et al. Large-bore aspiration thrombectomy versus catheter-directed thrombolysis for acute pulmonary embolism: a propensity score-matched comparison. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(12):2052–2059.
76. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369(10):901–909.
77. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, et al. Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the society of neurointerventional surgery. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(3):316–323.
78. Génèreux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) and ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1845–1854.
79. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (rotational atherectomy prior to taxus stent treatment for complex native coronary artery disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):10–19.
80. Tsutsui RS, Sammour Y, Kalra A, et al. Excimer laser atherectomy in percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;25:75–85.
81. Cubero-Gallego H, Gonzalo N, Tizon-Marcos H, et al. Primary angioplasty of calcified coronary lesions using coronary lithotripsy in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(12):E970–E973.
82. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2019;139(3):395–403.
83. Zaidat OO, Mueller-Kronast NH, Hassan AE, et al. Impact of balloon guide catheter use on clinical and angiographic outcomes in the STRATIS stroke thrombectomy registry. *Stroke*. 2019;50(3):697–704.
84. Brinjikji W, Starke RM, Murad MH, et al. Impact of balloon guide catheter on technical and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(4):335–339.
85. Carvalho de Campos Martins E, Luiz de Melo Bernardi F, Maia Junior OT, et al. Similarities and differences between primary percutaneous coronary intervention and mechanical thrombectomy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(14):1683–1696.
86. Mohammed MH, Hauszen DC, Perry da Camara C, et al. Hyperdense vessel sign as a potential guide for the choice of stent retriever versus contact aspiration as first-line thrombectomy strategy. *J Neurointerv Surg*. 2021;13(7):599–604.
87. Bourcier R, Mazighi M, Labreuche J, et al. Susceptibility vessel sign in the ASTER Trial: higher recanalization rate and more favourable clinical outcome after first line stent retriever compared to contact aspiration [published correction appears in *J Stroke*. 2018 Sep;20(3):416]. *J Stroke*. 2018;20(2):268–276.
88. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: rationale and design of the HIPEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43–53.
89. Bashir R, Foster M, Iskander A, et al. Prospective multicenter trial of pharmacomechanical-catheter-directed thrombolysis with the bashir endovascular catheter for acute pulmonary embolism [published online ahead of print, 2022 Sep 9]. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;51936–8798(22):01752.

90. Reis SP, Zhao K, Ahmad N, et al. Acute pulmonary embolism: endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):244–252.
91. Noshier JL, Patel A, Jaggal S, et al. Endovascular treatment of pulmonary embolism: selective review of available techniques. *World J Radiol.* 2017;9(12):426–437.
92. Doll JA, Hira RS, Kearney KE, et al. Management of percutaneous coronary intervention complications: algorithms from the 2018 and 2019 seattle percutaneous coronary intervention complications conference. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):e008962.
93. Hiraide T, Sawano M, Shiraishi Y, et al. Impact of catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection with or without postprocedural flow impairment: a report from a Japanese multicenter percutaneous coronary intervention registry. *PLoS One.* 2018 [Cited 2018 Sep 28];13(9):e0204333.
94. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1765–1772.
95. Dash D. Complications of coronary intervention: device embolisation, no-reflow, air embolism. *Heart Asia.* 2013 [Cited 2013 Apr 30];5(1):54–58.
96. Fejka M, Dixon SR, Safian RD, et al. Diagnosis, management, and clinical outcome of cardiac tamponade complicating percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2002;90(11):1183–1186.
97. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, et al. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. *Int J Stroke.* 2018;13(4):348–361.
98. Kabrhel C, Ali A, Choi JG, et al. Systemic thrombolysis, catheter-directed thrombolysis, and anticoagulation for intermediate-risk pulmonary embolism: a simulation modeling analysis. *Acad Emerg Med.* 2017;24(10):1235–1243.
99. Yuan N, Latif K, Botting PG, et al. Refining safe contrast limits for preventing acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018890.
100. de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017;38(47):3502–3510.
101. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723–1731.
102. Vavrova J, Koznar B, Peisker T, et al. Long-term outcomes of thrombectomy for acute ischaemic stroke by occluded artery and stroke aetiology: a Prague-16 substudy. *EuroIntervention.* 2021 [Cited 2021 Jun 11];17(2):e169–e177.
103. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–1411.
104. Mostafa A, Briasoulis A, Telila T, et al. Treatment of massive or submassive acute pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):1014–1020.