

**SOUČASNÉ POSTAVENÍ VYSOCE SENZITIVNÍCH TROPONINŮ
V DIAGNOSTICE A PROGNOSTIKACI
KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ**

**CURRENT ROLE OF HIGH SENSITIVE TROPONINS
IN DIAGNOSTICS AND PROGNOSTICATION
OF CARDIOVASCULAR DISEASES**

MUDr. Milan Hromádka, Ph.D.

Habilitační práce

Pracoviště

Kardiologické oddělení FN, I.Interní klinika LF Plzeň

**Místo obhajoby
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Plzni**

2017

Poděkování

Děkuji tímto prof. MUDr. Richardu Rokytovi, Ph.D za odbornou pomoc a trvalou podporu. Dále bych chtěl poděkovat kolektivu Kardiologické jednotky intenzivní péče a celému Kardiologickému oddělení FN a LF UK Plzeň za spolupráci na projektech v rámci klinického výzkumu. Současně děkuji Doc. MUDr. Jitce Seidlerové, Ph.D za pomoc při statistické analýze a MUDr. Jakubu Šedivému za pomoc při sběru klinických dat.

V Plzni leden 2017

Milan Hromádka

OBSAH

1. ÚVOD

2. DIAGNOSTIKA AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU

3. PROGNOTICKÁ ROLE TROPONINU

- 3.1. Příčiny vzestupu hladiny srdečních troponinů
- 3.2. Srdeční selhání
- 3.3. Ischemická choroba srdeční
- 3.4. Renální selhání
- 3.5. Srdeční zástava a plicní embolie

4. VLASTNÍ PRÁCE

- 4.1. Lokální krvácivé komplikace a uzávěr radiální tepny při transradiální koronární intervenci: vliv antiagregační léčby (příloha č.1)
- 4.2. Výskyt závažné koronární aterosklerózy u asymptomatických pacientů s uzávěrovou chorobou tepen dolních končetin (příloha č.2)
- 4.3. Vztah mezi hypersenzitivním troponinem I a koronární aterosklerózou u pacientek s revmatoidní artritidou (příloha č.3)
- 4.4. Prodloužený QTc interval jako prediktor klinického výstupu po akutní cévní mozkové příhodě (příloha č.4)

5. KOMENTÁŘ

- 5.1. Vliv antiagregační léčby na výskyt lokálních komplikací při transradiální koronární intervenci
- 5.2. Stratifikace rizika koronární aterosklerózy
- 5.3. Stratifikace nemocných s akutní cévní mozkovou příhodou dle QTc intervalu

6. ZÁVĚR

7. SEZNAM LITERATURY

8. SEZNAM ZKRATEK

9. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

10. PŘÍLOHY

Příloha 1

Příloha 2

Příloha 3

Příloha 4

1. ÚVOD

Laboratorní diagnostika akutního infarktu myokardu (AIM) byla v polovině minulého století založena na stanovení zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Následovalo stanovování aktivity kreatinkinázy a její MB frakce. To bylo po dlouhé období zlatým standardem v diagnostice AIM. Od konce minulého století se do klinické praxe dostávají troponiny (cTn) jako citlivé a specifické markery myokardiální nekrózy. Historie jejich objevení zasahuje do roku 1982, kdy Hugo A. Katus [Plebani 2009] náhodně detekoval při analýze specifičnosti kozího polyklonálního antiséra proti lehkým řetězcům myosinu frakci kardiospecifických protilátek proti troponinu T. Toto zjištění vedlo k izolaci a purifikaci troponinu T. Následovalo dlouhých 11 let nepřetržitého výzkumu, než se troponiny mohly stát diagnostickým pilířem akutního infarktu myokardu.

Troponinový komplex v příčně pruhovaném svalu (kosterním i srdečním) se skládá ze tří podjednotek; troponinu I, troponinu T a troponinu C, které mají specifické vlastnosti. Troponin C obsahuje vazebná místa pro vápenatý kationt a má sedlovitý tvar pro uložení kulovité C-terminální části troponinu T. N-terminální konec troponinu T má tvar výběžku a přiléhá k tropomyosinu. Troponin I je podjednotkou vázající aktin a v nepřítomnosti vápníkových iontů blokuje vazebná místa mezi aktinem tenkých myofilament a myosinem tlustých myofilament. Stejná izoforma troponinu C se nachází v buňkách kardiomyocitu i v kosterních svalech. Troponiny I a T mají izoformy, které se vyskytují pouze v myokardu a označujeme je jako orgánově specifické, kardiální (cTnI a cTnT). Pro klinické použití jsou vhodné oba kardiální troponiny a v klinické praxi není v jejich přínosu významný rozdíl. Původně se předpokládalo, že u zdravých osob se troponiny v krvi nevyskytují a uvolňují se do

cirkulace jen při poškození myokardu (nekróza, trauma, toxické postižení nebo zánět). S nástupem vysoce senzitivních metod však bylo toto paradigma překonáno a dnes víme, že měřitelnou hladinu kardiálních troponinů nalezneme i u zcela zdravých jedinců jako výraz fyziologického metabolismu (obnova proteinů v myofibrilách) myokardu. Předpokládá se, že asi 1% kardiomyocytů ročně podléhá apoptóze a jsou obnoveny z kmenových buněk. Troponiny jsou v myocyty vázané především na myofilamenta, jen 3-8% je přítomno ve volné formě v cytozolu. Při myokardiálních postiženích jsou nejprve detekovány troponiny volné, cytozolové, k dalšímu uvolňování dochází při poškození myofilament. Použijeme-li vysoce senzitivní metodu stanovení, lze detekovat myokardiální nekrózu v periferní krvi se vzestupem cTn již po 30 minutách [Liebetrau 2012], uvolňování je však postupné. Biologický poločas volné frakce kardiálních troponinů je kolem 2 hodin, nicméně klinicky pozorovaná dynamika cTn je způsobena postupnou degradací myofibril a zvýšené hodnoty cTn nacházíme 4-10 dní po akutním infarktu myokardu [Solecki 2014]. Celkové množství uvolněného cTn odráží rozsah nekrózy.

V klinické praxi jsou postupně nahrazovány klasické analytické soupravy (v anglicky psané literatuře se používá termín „contemporary“) novými, vysoce senzitivními metodami stanovení („high-sensitivity“, hs-cTn). I u hs-cTn souprav stanovujeme stejný cTn jako při „contemporary“ vyšetření, ale hs soupravy mají vyšší citlivost (detekují menší koncentraci hs-cTn) a větší preciznost stanovení [Apple 2012]. Arbitrárně se jako kritéria pro hs metodu uvádí, že musí detekovat kardiální troponin u minimálně 50% referenční (zdravé) populace a nepreciznost na 99. percentilu referenční populace by měla být < 10%. Pro použití v klinické praxi máme k dispozici od r. 2010 hs-cTnT od firmy Roche a od r. 2013 hs-cTnI od firmy Abbott.

Tyto kity umožňují detekovat měřitelné koncentrace cTn u 50 až (téměř) 100% zdravých osob. Přínos hs-cTn spočívá v jejich schopnosti časnější identifikace i menšího postižení myokardu [Thygesen 2012]. Tato informace umožňuje lékařům optimalizaci péče, diagnostiky a léčby. Zvyšování analytické senzitivity umožnilo přesnější stanovení 99. percentilu a ve většině případů vedlo ke snížení hodnot rozhodovacích limitů. Vzhledem k číselným hodnotám hs-cTn zejména na rozhodovacích mezích pro diagnostiku akutního infarktu myokardu se doporučuje používat místo původních $\mu\text{g/l}$ jednotku 1 000 krát menší = ng/l .

Nové hypersenzitivní metody odhalily rozdíly mezi jednotlivými skupinami zdravých jedinců i pacientů s komorbiditami. Je tedy známo, že muži mají fyziologicky vyšší hodnoty hs-cTn než ženy a s věkem koncentrace hs-cTn stoupá. Mezi komorbidity, které zvyšují koncentraci hs-cTn, patří diabetes mellitus 2. typu a renální selhání. Kardiální troponiny patří mezi biomarkery s relativně malou intraindividuální variabilitou (< 5%), ale nezanedbatelnou interindividuální variabilitou (< 50%), která se výrazně zvyšuje i u dalších chorobných stavů (100% u pacientů se srdečním selháním, až 150% u hemodialyzovaných pacientů) [Aakre 2014, Schindler 2016]. Proto někteří autoři doporučují, zejména u pacientů s komorbiditami (srdeční selhání, hemodialýza) spíše sledovat změny hs-cTn v čase než se rozhodovat na základě jedné rozhodovací meze. Při extrémní fyzické zátěži typu maratónu dochází také ke zvýšení hs-cTn. Toto zvýšení pravděpodobně nesouvisí s dalším osudem pacienta, ale může být ukazatelem přiměřenosti zátěže pro organismus [Neilan 2006, Tulloh 2006]. Dobře trénovaní vrcholoví sportovci mají během zátěže menší vzestup hs-cTn oproti méně trénovaným jedincům.

2. Diagnostika akutního infarktu myokardu

Stanovení troponinů jako kritérium definitivní diagnózy akutního infarktu myokardu bylo v r. 2000 schváleno Evropskou kardiologickou společností (ESC) a American College of Cardiology [Alpert 2000]. V této definici je uvedeno dosud stále platné kritérium diagnostické rozhodovací hodnoty (cut-off) jako koncentrace cTn odpovídající 99. percentilu referenční populace zdravých osob stanovené s přesností vyjádřenou variačním koeficientem (CV) $\leq 10\%$. ESC spolu s American College of Cardiology Foundation, American Heart Association a Heart Federation upřesnily v r. 2012 postavení troponinů v diagnostice akutního infarktu myokardu [Thygesen K 2012].

Definice infarktu myokardu podle dokumentu Third universal definition of myocardial infarction

Kritéria akutního infarktu myokardu [upraveno podle Thygesen K 2012].

Termín akutní infarkt myokardu lze použít v případě myokardiální nekrózy a příznaků akutní ischemie myokardu při splnění kteréhokoliv z následujících kritérií:

- vzestup a/nebo pokles srdečních markerů (v současné době jsou jediným obecně přijatým biomarkerem pro toto použití kardiální troponiny, preferenčně měřené vysoce citlivou metodou) s
- alespoň jednou hodnotou přesahující 99. percentil referenční populace a současně alespoň jedné podmínky:
 - příznaky ischemie

- nové změny ST-T segmentu nebo nový blok levého Tawarova raménka (LBBB)
- rozvoj nového Q kmitu na EKG
- průkaz nové ztráty viability myokardu nebo nové regionální poruchy kinetiky
- průkaz intrakoronárního trombu při angiografii nebo pitvě
- srdeční smrt se symptomy svědčícími pro ischemii myokardu a nálezem nových ischemických změn nebo LBBB na EKG, kdy smrt nastala ještě před odběrem kardiálních markerů nebo v době, kdy ještě nemohlo dojít k jejich vzestupu

Periprocedurální infarkt myokardu při perkutánní koronární intervenci je v této definici charakterizován alespoň pětinásobným vzestupem cTn nad URL (upper reference limit - horní referenční limit) nebo vzestup cTn alespoň o 20% v případě předchozí zvýšené hladiny, a to za přítomnosti: 1) symptomů ischemie, 2) nových ischemických EKG změn, 3) angiografického průkazu periprocedurální komplikace, nebo 4) průkazu ztráty viabilního myokardu či lokálních poruch kinetiky. Trombóza stentu asociovaná s infarktem musí být prokázána angiograficky nebo při pitvě za předchozích příznaků myokardiální ischemie a se vzestupem a/nebo poklesem kardiálních markerů s alespoň jednou hodnotou přesahující 99. percentil URL. Periprocedurální infarkt myokardu při aortokoronárním bypassu je definován alespoň desetinásobným vzestupem cTn nad URL nebo vzestup cTn alespoň o 20% v případě předchozí zvýšené hladiny, a to za přítomnosti: 1) symptomů ischemie, 2) nových ischemických EKG změn, 3) angiografického průkazu periprocedurální komplikace, nebo 4) průkazu ztráty viabilního myokardu či lokálních poruch kinetiky.

Stanovení troponinů při vstupním náběru u nemocného s bolestí na hrudi by mělo být doplněno v případě nejednoznačného EKG kontrolním vyšetřením s odstupem 1-3 až 6 hodin. U nemocných s EKG nálezem elevací ST úseku nebo nově vzniklým blokem levého či pravého Tawarova raménka nesmí náběr či čekání na výsledek zpoždovat provedení koronarografie.

V současné době používáme v klinické praxi většinou stanovení hypersenzitivních cTn. Jejich zavedení umožnilo zrychlení diagnózy či vyloučení AIM. Stále platí 99. percentil zdravé populace jako arbitrárně stanovenou hodnotu pro rozhodování. Hodnoty nad 99. percentil vyžadují diferenciální diagnostiku ke zjištění příčiny elevace hodnoty. Na tomto místě je však třeba zdůraznit, že arbitrární určení 99. percentilu jako rozhodovací meze pro diagnostiku akutního infarktu myokardu bylo kritizováno jako neracionální a nepodložené důkazy. I proto v poslední době vznikla celá řada klinických algoritmů, kde jsou použité zcela jiné rozhodovací meze (ne 99. percentil). K elevaci hs-cTn dochází již za 0,5-1 hodinu od vzniku ischemie myokardu [Reichlin 2009; Liebetrau 2012]. Přesto má 6-23% pacientů s akutním infarktem myokardu normální vstupní hodnotu [Hoeller 2013]. U nemocných s akutním infarktem myokardu bez elevací ST úseku stanovení vstupní hodnoty hs-cTn a její trend s odstupem ovlivňuje naše rozhodování ohledně indikace časné invazivní strategie a má také prognostický význam [Hamm 2011]. Hodnoty hs-cTn jsou lehce vyšší u mužů než u žen [Giannitsis 2010] a stoupají s věkem (viz také výše). Nicméně klinické používání pohlavně specifických či na věku závislých rozhodovacích mezí nebylo dosud implementováno do klinických algoritmů. Poslední práce naznačují, že zejména zavedení na věku závislých rozhodovacích mezí (pro pacienty > 65 let používat cut-off > 28 ng/l pro hs-cTnT místo běžně užívaných 14

ng/l) by mělo vliv na správnou reklasifikaci pacientů s akutním infarktem myokardu [Mueller-Hennessen 2016].

V případě bolesti na hrudi a nejednoznačného EKG stran akutní ischemie můžeme s výhodou použít princip „delta“, který posuzuje změnu hs-cTn v prvních hodinách. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a terapii akutních koronárních syndromů bez elevací ST úseku z roku 2011 se jedná o interval tří hodin [Hamm 2011]. V roce 2015 již ESC nabízí i 1 hodinový algoritmus jako alternativu k 3 a 6 hodinovému [Roffi 2016]. Jedn hodinový a tříhodinový algoritmus lze použít, pouze pokud máme k dispozici hs-cTn metodu. U nemocného s bolestí na hrudi a nepřítomností elevací ST úseků na EKG provedeme vstupní náběr hs-cTnT a následně porovnáme s hodnotou za 1, 3 nebo 6 hodin (podle použitého algoritmu). Významná změna hodnoty hs-cTnT během sledovaného časového úseku v přítomnosti klinické symptomatologie a EKG změn svědčí pro akutní infarkt myokardu. V případě anamnézy bolestí na hrudi kratší než 6 hodin a normální vstupní hodnoty hs-cTnT je doporučeno provedení kontrolního náběru s odstupem 3 hodin. V klinické praxi v současnosti tento interval zkracujeme na kontrolní laboratorní stanovení za 1 nebo 2 hodiny od přijetí (rule-in) či odmítnutí (rule-out) diagnózy infarktu myokardu [Reichlin 2012], [Reichlin 2014], [Roffi 2016]. Tento zkrácený postup se dostal do doporučení ESC 2015, ale jeho širší klinická validace, která by potvrdila bezpečnost a přínos tohoto slibného algoritmu, stále probíhá. Zvýšení hodnoty delta nad doporučenou mez nám pomáhá v diferenciální diagnostice zvýšení hodnot cTn nad rozhodovací mez (rozlišit mezi ischemickým postižením, kde je dynamika koncentrací cTn velká, a neischemickým postižením, kde se koncentrace cTn v čase obvykle příliš nemění). Nastavení hodnoty „delta“,

kteřou již považujeme za významnou, podléhá stejným zákonitostem jako jiné rozhodovací meze - čím vyšší bude hodnota delta, tím bude vyšší její klinická (diagnostická) specifická a zároveň bude klesat klinická (diagnostická) senzitivita. Nejvhodnější je vycházet z absolutní hodnoty delta koncentrace hs-cTn (relativní vyjádření pomocí procentuální změny mělo horší diagnostické vlastnosti), pro hs-cTnT je delta 10 ng/l či pro hs-cTnI 20 ng/l ve 3 hodinovém algoritmu [Friedecký 2015]. Koncentrace hs-cTn nemusí přesáhnout 99. percentil. V případě recidivy AIM v období přetrvávajícího zvýšení hs-Tn je diagnostickým kritériem vzestup minimálně o 20% [Thygesen 2012]. V doporučení ESC 2015 [Roffi 2016] je prezentován 1hodinový algoritmus pro diagnostiku non-STEMI. Ten vychází z logiky vyloučení infarktu myokardu při neměřitelných hodnotách cTn a potvrzení diagnózy při dostatečně vysokých hodnotách cTn a nebo dostatečném zvýšení cTn během 1 hodiny po přijetí. Při použití hsTnT od firmy Roche tak AIM:

- vylučujeme, pokud je hs-cTnT < 5 ng/l či < 12 ng/l a zároveň je delta < 3 ng/l
- potvrzujeme, pokud je hs-cTnT > 52 ng/l a nebo je delta >= 5 ng/l

V ESC doporučení z roku 2015 je navrženo rutinní používání GRACE skóre ke stratifikaci pravděpodobnosti, že pacient s bolestí na hrudi má AIM a jakou bude mít prognózu.

3. Prognostická role srdečních troponinů

3.1. Příčiny vzestupu hladiny srdečních troponinů

Kromě ischemického postižení myokardu může být řada klinických stavů provázena zvýšenou hodnotou troponinu (viz Tabulka 1). Tato zvýšená hodnota predikuje horší prognózu onemocnění, současně může přispět k rizikové stratifikaci

nemocných. Prognostická role se využívá především u pacientů s akutním infarktem myokardu, kde výše troponinů odráží rozsah myokardiální nekrózy [Hamm 2011].

Tabulka 1.

Primárně ischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> - ruptura plátu - intrakoronární trombus
Ischemické poškození myokardu v důsledku nerovnováhy mezi zásobením a potřebami myokardu	<ul style="list-style-type: none"> - tachy/brady arytmie - disekce aorty nebo těžké postižení aortalní chlopně - hypertrofická kardiomyopatie - kardiogenní, hypovolemický nebo septický šok - těžké respirační selhání - závažná anémie - hypertenze s/bez hypertrofie levé komory - koronární spasmus - embolie koronární arterie, vaskulitida - koronární endotelialní dysfunkce
Neischemické poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> - kontuze myokardu, chirurgické výkony, ablace, stimulace, výboj defibrilátoru - rabdomyolýza s postižením myokardu - myokarditida - kardiotoxicita, např. antracykliny, herceptin - preeklampsie a akutní tokolýza těhotných
Multifaktoriální nebo neurčená poškození myokardu	<ul style="list-style-type: none"> - srdeční selhání - stresová (tako-tsubo) kardiomyopatie - klinicky významná plicní embolizace nebo plicní hypertenze - sepse, kritické stavy - renální selhání - závažná neurologická onemocnění, např. CMP, subarachnoidální krvácení - infiltrativní procesy, např. amyloidóza, sarkoidóza - extrémní fyzická zátěž

[Pudil, 2014]

3.2. Srdeční selhání

Stanovení troponinu u nemocných s akutním srdečním selháním má vedle natriuretických peptidů významnou prognostickou roli. Řada klinických studií potvrdila vztah troponinů k hospitalizační, tzn. krátkodobé, ale i dlouhodobé mortalitě. V americkém registru pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání ADHERE měli nemocní se zvýšenou hodnotou troponinu delší dobu hospitalizace zatíženou vyšší mortalitou, nutností vyšší dávek nitrátů a inotropik [Peacock 2008] oproti nemocným s negativním troponinem, kteří měli hospitalizační mortalitu o dvě třetiny nižší. Tento efekt byl přítomen u nemocných s ischemickým i neischemickým srdečním selháním.

Obdobné nálezy jsou prokázány i pro hypersenzitivní troponiny. Ve studii RELAX-AHF byl opakovaně stanovován hs-cTnT u 1074 nemocných s akutním srdečním selháním [Felker 2015]. Medián vstupního hs-cTnT byl 33 ng/l a 90% nemocných mělo hodnotu vyšší než 99 percentil horního referenčního limitu. Vyšší hodnota vstupního hs-cTnT byla statisticky významně asociována se 180denní mortalitou na srdeční selhání či jiné kardiovaskulární komplikace [hazard ratio (HR) 1,36; 95% konfidenční interval (CI) 1,15-1,60].

Troponin můžeme využít k rizikové stratifikaci i u nemocných s chronickým srdečním selháním. Při analýze 5284 nemocných s chronickým srdečním selháním ze studie Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) a studie Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) byl stanoven hs-cTnT při randomizaci a za 3 měsíce (GISSI-HF) a za 4 měsíce (Val-HeFT) a byla vyhodnocena změna hs-cTnT za toto časové období [Masson 2012]. Vzestup hs-cTnT byl asociován pouze s mortalitou z jakékoliv příčiny. Obdobné závěry byly zjištěny i při analýze starší populace s chronickým srdečním selháním

zařazené do studie CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in HF) byl hs-cTnT asociován se všemi primárními endpointy studie (kardiovaskulárním úmrtím, nefatálním IM, nefatální CMP a nutností hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání) [Gravning 2014].

Ve studii PARADIGM-HF bylo podávání valsartanu spolu s inhibítozem neprilysinu (sakubitřil) spojeno s významnou redukcí (20% relativně) mortality pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí LK (v porovnání s podáváním enalapřilu). Zároveň ve skupině valsartan/sakubitřil došlo ke statisticky významnému poklesu hs-cTnT ($p < 0,0001$). Hs-cTn tak pravděpodobně můžeme použít nejen jako prognostický marker, ale i jako biomarker úspěchu léčby a snížení rizika úmřtí po léčbě [McMurray 2014].

3.3. Ischemická choroba srdeční

Troponiny také poskytují možnost stratifikace rizika výskytu AIM u dosud asymptomatických rizikových osob [Kavsak 2011]. Význam stanovení troponinů nacházíme i u osob se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) [Omland 2013]. V této práci bylo sledováno 3623 pacientů se stabilní ICHS a zachoalou ejekční frakcí LK v rámci studie PEACE (Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy). Vstupní hodnota hs-cTnI byla vyšší u 98,5% pacientů než byla hodnota detekce (1,2 ng/l). Během sledovaného období v průměru okolo 5 let umřelo 203 nemocných z kardiovaskulárních příčin nebo bylo hospitalizováno pro srdeční selhání a 209 nemocných mělo nefatální infarkt myokardu. Hodnota hs-cTnT byla významně asociována s výskytem úmřtí z kardiovaskulárních příčin a výskytem

srdečního selhání (HR: 1,88; 95% CI: 1,33-2,66; $p < 0,001$) a s výskytem infarktu myokardu (HR: 1,44; 95% CI: 1,03-2,01; $p < 0,031$).

Posouzením role hs-cTnT u diabetiků se stabilní formou ICHS se zabývala analýza nemocných ze studie ARTEMIS (Ambulatory blood pressure Registry TEleMonitoring of hypertension and cardiovascular rISk) [Lepojärvi 2016]. Do analýzy bylo zařazeno 1137 nemocných s diabetes mellitus 2.typu a 649 nemocných s normálním glycidovým metabolismem. Během 2 let byl sledován jako hlavní endpoint výskyt KV úmrtí a nutnost hospitalizace pro srdeční selhání, které se vyskytlo 3,5% diabetiků a u 1,4% nediabetické populace. Zvýšená hodnota hs-cTnT (≥ 14 ng/l) byla velmi silným prediktorem primárního endpointu (HR: 24,5; 95% CI: 8,7-69,0; $p < 0,001$).

Metaanalýza 3 studií (Cardiovascular Health Study (CHS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study a Dallas Heart Study (DHS)) zahrnující téměř 11 tisíc jedinců prokázala, že pacienti s neměřitelným hs-cTnT (< 3 ng/l) a pacienti s koncentrací mezi 3-5 ng/l se významně liší v riziku nově vzniklého srdečního selhání (HR 1,18; 95% CI: 1,02-1,38) a celkové kardiovaskulární mortality (HR 1,29; 95% CI 1,06-1,57) [Parikh 2015]. Tato studie jen demonstruje jak minimální (před érou hypersenzitivních troponinů zcela nedetekovatelné změny) mohou mít hmatatelný klinický dopad.

3.4. Renální selhání

U nemocných s těžším renálním selháním nalézáme častěji zvýšené hodnoty troponinu (> 99 . percentil). U hemodialyzovaných pacientů se uvádí např. 81% pro hs-cTnT a 15% pro hs-cTnl [Mavrakanas 2016]. Jiná studie uvádí, že 37% stabilních

hemodialyzovaných pacientů má hodnoty nad 99. percentilem [Sandoval 2016]. Příčina není jasná. Roli může hrát velikost molekuly troponinu I, která je 24 kDa a je menší než troponin T (37 kDa). Troponin I nebo jeho fragmenty mohou snáze přecházet přes buněčnou membránu. Hemodialýza ovlivňuje koncentraci troponinu I a T. Hodnota cTnI je až o 90% nižší po hemodialýze oproti výchozí hodnotě [Wayand 2000], Badiou recentně popisuje pokles po hemodialýze o 48% u hs-cTnT a o 30% pro hs-cTnI (Abbott) [Badiou 2016], i když by troponin neměl procházet dialyzační membránou (záleží však na použité dialyzační membráně). Pravděpodobně však dochází k jeho vychytávání na membráně. U nemocných s renálním selháním nalézáme asociaci masy LK více k hodnotě troponinu T než k troponinu I [Petrovic 2008].

Ve studii [Artunc 2012] byla posuzována vstupní hodnota hodnota hs-cTnI a hs-cTnT u 239 dlouhodobě stabilních hemodialyzovaných nemocných ve vztahu k mortalitě ve sledovaném období 2 let. Hs-cTnT byl častěji zvýšen oproti hs-cTnI (95% vs. 14%, $p < 0,001$). Vedle systolické dysfunkce LK byl hs-cTnT nejsilnější prediktorem mortality nemocných.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem (nízká intraindividuální a vysoká interindividuální variabilita cTn) se jako optimální přístup k diagnostice akutního koronárního syndromu u hemodialyzovaných nemocných a pro účely stratifikace rizika jeví sledování změny hodnot vysoce senzitivních troponinů v čase. Pro tyto účely se používá tzv. kritická diference (reference change value, RCV), která zahrnuje intraindividuální variabilitu troponinu a analytickou nepřesnost metody. Pro hs-cTnT se uvádí RCV okolo 20% a pro hs-cTnI hodnoty kolem 50% [Aakre 2014; Badiou 2016]. Pacienti s hodnotami překračujícími RCV (pokles nebo vzestup) měli

významně vyšší mortalitu než pacienti se stabilními hodnotami hs-cTn (HR 1,9 P = 0,0003 pro hs-cTnI a HR 1,7 P = 0,0066 pro hs-cTnT) [Sandoval 2016].

3.5. Srdeční zástava a plicní embolie

Predikce klinického výstupu u nemocných po srdeční zástavě je velmi obtížná a stále hledáme markery, které by nám mohli pomoci. Ve studii TTM (Target temperature management) byl u 699 pacientů po mimonemocniční srdeční zástavě stanoven hs-cTnT za 24, 48 a 72 hodin po návratu spontánní cirkulace [Gilje 2016]. Hs-cTnT stanovený za 48 hodin byl nezávislým prediktorem úmrtí z KV příčiny či multiorgánového selhání (OR: 1,13; 95 % CI: 1,01-1,26; p<0,05). U podskupiny nemocných s akutním IM s elevacemi ST úseku byl obdobný nálezní (OR: 1,47; 95% CI: 1,10-1,95; p<0,01). Hodnota hs-cTnT nebyla asociována s cílovou teplotou nemocných 33 °C či 36 °C. Zvýšená hodnota hs-cTnT byla asociována se špatnou prognózou u nemocných po srdeční zástavě.

Hodnoty hs-cTn také dobře stratifikují prognózu a identifikují pacienty s plicní embolií, kteří by mohli být léčeni ambulantně [Lankeit 2011]. Příčina zvýšení troponinů u nemocných s plicní embolií je pravděpodobně multifaktoriální. Při plicní embolii dochází k poklesu minutového srdečního výdeje, hypoxémii, poklesu průtoku koronárním řečištěm při hypotenzi a zvýšení spotřeby kyslíku v myokardu při zvýšeném tlaku v pravé komoře. Tyto faktory mohou vést k ischemickému poškození myokardu a vyplavení troponinu. V posledních doporučeních ESC pro diagnózu a léčbu plicní embolie je stanovení troponinů a natriuretických peptidů doporučeno k posouzení rizikovosti plicní embolie a nutnosti monitorace nemocných v akutní fázi onemocnění. [ESC 2014].

4. Vlastní práce

4.1. Lokální krvácivé komplikace a uzávěr radiální tepny při transradiální primární koronární intervenci: vliv antiagregační léčby (příloha č.1)

Transradiální přístup při koronarografickém vyšetření je v současné době preferován před přístupem transfemorálním díky nižšímu výskytu lokálních komplikací, vyššímu komfortu pro nemocné a možnosti časně mobility [Cox 2004, Chase 2008]. Superioritu transradiálního přístupu u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI) prokázaly 3 velké klinické studie: RIVAL [Jolly 2011, Mehta 2012], RIFLE-STEACS [Romagnoli 2012] a STEMI RADIAL [Bernat 2014]. Ve snaze o minimalizaci nežádoucích lokálních komplikací je však důležité věnovat pozornost správnému provedení komprese radiální tepny po výkonu. Ta by měla vést k rychlému dosažení neokluzivní perfúzní hemostázy, což je spojeno se snížením rizika uzávěru radiální tepny (RAO) [Bernat 2011].

Cílem naší práce bylo posouzení lokálních krvácivých a trombotických komplikací a doby komprese radiální tepny při použití 3 různých P2Y12 inhibitorů (clopidogrelu a novějších preparátů, ticagreloru a prasugrelu) u nemocných se STEMI. Nemocní byli předlěčeni 250 mg kyseliny acetylsalicylové i.v. a bolusem nefrakciovaného heparinu v dávce 70 IU/kg nebo 5000 IU i.v. Podání abciximabu na katetrizačním sále záleželo na rozhodnutí intervenčního kardiologa. Hematomy byly hodnoceny měřením jejich velikosti v centimetrech dle klasifikace EASY [Bertrand 2011]. Ke kompresi radiální tepny byl použit kompresní prostředek TR Band (Terumo). Ihned po přijetí na kardiologickou jednotku intenzivní péče a dále

pravidelně po 20 minutách jsme pomocí Barbeau testu kontrolovali, zda je při kompresi radiální tepny dosažena perfúzní hemostáza. Průchodnost radiální tepny jsme posuzovali po odstranění TR bandu pomocí reverzního Barbeau testu při intenzivní kompresi ulnární tepny [Baerbeau 2004]. Při podezření na uzávěr radiální tepny jsme provedli 60 minutovou kompresi ulnární tepny pomocí stejného TR bandu. Definitivně jsme průchodnost radiální tepny posuzovali s odstupem 48 hodin pomocí oxymetru.

V období od dubna 2013 do prosince 2014 jsme zařadili 334 nemocných se STEMI (118 léčených clopidogrelem, 102 prasugrelem, 114 ticagrelorem). Četnost podání abciximabu v jednotlivých skupinách se nelišila, celkově byl podán u 21,6% pacientů. Zaznamenali jsme nízký výskyt krvácivých komplikací: 30 pacientů (8,9%) mělo hematomy II. stupně a 7 pacientů (2,1%) hematomy III. stupně. U žádného z pacientů jsme nediagnosticskovali hematom IV. či V. stupně ani jiné lokální komplikace. Pouze u jednoho nemocného ze skupiny clopidogrel byl prokázán uzávěr radiální tepny. Podání abciximabu vedlo ke statisticky významnému zvýšení výskytu hematomů II. stupně ($P < 0,0001$) a III. stupně ($P = 0,041$). Tento vzestup byl nalezen u nemocných, kterým byl podán jeden z novějších P2Y12 inhibitorů. Nemocní, kterým nebyl během koronarografického vyšetření aplikován abciximab, měly podobný výskyt hematomů bez ohledu na podaný P2Y12 inhibitor.

Dále jsme sledovali vliv pohlaví a laboratorních parametrů na výskyt hematomů. Ženy ve srovnání s muži měly hraničně vyšší výskyt hematomů \geq II. stupně, a to jak bez ($p = 0,062$) tak s podáním abciximabu ($p = 0,061$). Z laboratorních parametrů byla pouze vstupní hyperglykémie spojena s vyšším rizikem vzniku jakéhokoli hematomu. Poměr šancí po adjustaci na věk, anamnézu ICHS, podání

abciximabu, vstupní troponin a pohlaví byl OR 1,102 (95% CI 1,023-1,187; P=0,011). Tento vztah jsme však našli pouze u nemocných léčených clopidogrelem (P=0,00036), u nemocných léčených prasugrelem či ticagrelorem nebyl tento vztah významný (P=0,059).

Podání abciximabu bylo spojeno s téměř dvojnásobným prodloužením doby komprese radiální tepny. Doba komprese radiální tepny při podání abciximabu u pacientů léčených prasugrelem a ticagrelorem byla delší oproti pacientům léčených clopidogrelem. Pokud nemocným nebyl aplikován abciximab, tak se v jednotlivých skupinách doba komprese nelišila. U nemocných s anamnézou prodělaného infarktu myokardu jsme oproti nemocným s primomaniestací IM zaznamenali delší dobu komprese radiální tepny (135 min vs. 115 min; P=0,012). Hospitalizační mortalita našeho souboru byla 2,05% (5 nemocných léčených clopidogrelem, 1 prasugrelem a 1 ticagrelorem).

4.2. Výskyt závažné koronární aterosklerózy u asymptomatických

pacientů s uzávěrovou chorobou tepen dolních končetin (příloha č.2)

Ischemická choroba tepen dolních končetin (ICHDK) často doprovází koronární aterosklerózu [Steg 2007] a nemocní s ICHDK mají vyšší riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční než pacienti bez ICHDK [Criqui 1992]. Cílem naší práce bylo zjistit prevalenci koronární aterosklerózy u nemocných s ICHDK bez kardiální anamnézy či anginozní symptomatologie, kteří byli indikováni k cévní rekonstrukční operaci. Současně jsme posuzovali možnou prediktivní hodnotu

kardiálních biomarkerů. Dále jsme sledovali výskyt perioperačních a pozdních kardiovaskulárních komplikací (s odstupem 12 měsíců).

Do studie jsme zařadili 50 nemocných s ICHDK, kteří byli ve FN Plzeň na základě angiografického vyšetření tepen dolních končetin indikováni k pánevní cévní rekonstrukční operaci mezi lednem a zářím roku 2013. Průměrný věk nemocných byl 62,8 let, z toho bylo 20% žen. Léčenou arteriální hypertenzi mělo 78%, diabetes mellitus 20% a dyslipidémii 86% pacientů. Aktivních kuřáků bylo 62%, exkuřáků 30%. Před zařazením do studie měli všichni pacienti provedené echokardiografické vyšetření bez nálezu poruchy kinetiky levé komory (LK), s ejekční frakcí LK vyšší než 55%.

Všichni nemocní podstoupili CT angiografii (CTA) koronárního řečiště. V případě nálezu stenózy koronární tepny > 40% jsme doplnili zátěžové perfúzní vyšetření pomocí regadesononu (CTP). Při nálezu perfúzního deficitu bylo následně doplněno koronarografické vyšetření. Při CT vyšetření jsme u všech nemocných našli aterosklerotické postižení koronárních tepen. Z celkového počtu 96 stenotických segmentů bylo 30 nevýznamných (stenóza 10-40%) a 66 hraničně významných až významných (stenóza 40-50% - 5; 50-70% - 38; >70% - 23). U 21 nemocných byla nalezena stresem podmíněná porucha perfúze. Na základě CT nálezu kardiolog indikoval u 24 (48%) nemocných provedení koronarografie. Revaskularizace koronárních tepen byla následně indikována u 16 (32%) nemocných. Z toho u 10 nemocných byla provedena revaskularizace pro prognosticky významné postižení ještě před plánovanou cévní rekonstrukcí dolních končetin: 4 nemocní podstoupili perkutánní koronární intervenci, 6 nemocných CABG (coronary artery bypass graft Sumery). U dalších 6 nemocných byla koronární revaskularizace indikována

v případě anginózní symptomatologie po operaci tepen dolních končetin (3 nemocní měli indikováni k PCI a 3 nemocní k CABG). Provedení koronární revaskularizace před plánovanou cévní rekonstrukcí nevedlo ke zvýšení krvácivých či kardiovaskulárních komplikací během následného operačního řešení.

Z laboratorních parametrů byl pouze vysoce senzitivní troponin I (hs-cTnI) významně asociován s významnou koronární stenózou. Po adjustaci na věk, systolický krevní tlak a odhadovanou clearance kreatininu byl hs-cTnI (poměr šancí [OR] 1,260; 95% konfidenční interval [CI] 1,054 - 1,505; P=0,011) asociován s významnou stenózou koronárních tepen. Hodnota hs-cTnI byla zvýšená u nemocných podstupujících koronární revaskularizaci či s doporučením provedení revaskularizace následně po ABF bypassu (P=0,0016). Nenalezli jsme rozdíly mezi sledovanými skupinami v tíži poruchy lipidového spektra. Podobně hodnoty osteoprotegerinu, matrix metalloproteináz MMP-1, MMP-2, MMP-9 a TIMP-1, TIMP-2 (tissue inhibitors of metalloproteinases) byly nezávislé na tíži koronární aterosklerózy.

Dva nemocní (4%) zemřeli během hospitalizace. Jeden nemocný s nevýznamným nálezem na koronárních tepnách zemřel 10. den po provedeném aortobifemorálním bypassu na respirační selhání. Jeden pacient zemřel na multiorgánové selhání v časně fázi po provedeném CABG. Během následujícího roku již žádný další pacient nezemřel.

Naše výsledky ukazují na vysokou prevalenci závažné koronární stenózy u této specifické skupiny. U 98% našich pacientů jsme našli nejméně 50% stenózu dle CTA, zátěžová hypoperfúze myokardu byla potvrzena u 42% nemocných. Na základě provedených vyšetření byla koronární revaskularizace indikována u 32%

nemocných. Z vyšetřených biomarkerů byl pouze hs troponin I nezávisle asociován s nálezem významné koronární stenózy.

4.3. Vztah mezi hypersenzitivním troponinem I a koronární aterosklerózou u pacientek s revmatoidní artritidou (příloha č.3)

Revmatoidní artritida (RA) je zánětlivé autoimunitní kloubní onemocnění, které je zatíženo zvýšeným rizikem kardiovaskulárních (KV) příhod na podkladě kumulace klasických rizikových faktorů aterosklerózy a přítomností chronického zánětu. V naší práci jsme se zaměřili na nekuřáčky s RA, které byly dosud asymptomatické stran KV onemocnění.

Cílem studie bylo posoudit u této skupiny nemocných prevalenci závažného postižení koronárních tepen, vztah koronární aterosklerózy ke klasickým a modifikovaným skórovacím rizikovým systémům a zhodnotit prediktivní hodnotu hypersenzitivního troponinu I a ostatních biomarkerů. Klasická KV skóre (Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE) [Perk 2012] mohou skutečné riziko u nemocných s RA, kde hlavní roli hraje zánět, podhodnocovat [Gomez-Vaquero 2013]. Proto European League Against Rheumatism (EULAR) doporučuje zjištěné riziko dle SCORE [Peters 2010] u vybraných nemocných s RA násobit koeficientem 1,5. Týká se to nemocných, jež mají 2 a více z následujících tří kritérií: délka trvání nemoci >10 let, pozitivita revmatoidního faktoru nebo anticitrulinových protilátek a přítomnost určitých extraartikulárních příznaků [Peters 2010].

Do studie jsme zařadili 44 nemocných s revmatoidní artritidou, které byly vyšetřeny v revmatologické ambulanci FN Plzeň v časovém období březen až

prosinec 2013. Průměrný věk žen byl 60 let, 22 (50%) žen mělo léčenou arteriální hypertenzi, 3 (6,8%) ženy měly diabetes mellitus, a 19 (43,2%) žen dyslipidémii (z nich 16 užívalo statin). Pro stanovení tíže aterosklerotického poškození koronárních tepen jsme použili CT angiografii, která se rutinně využívá v diagnostice ICHS, kde především u nemocných s negativním nálezem má vynikající prediktivní hodnotu [Sun 2012, Meinel 2015]. Nejdříve bylo provedeno bezkontrastní vyšetření pro stanovení hodnoty kalciového skóre [Saremi 2015]. Následovala CT angiografie koronárních tepen s EKG synchronizací pomocí retrospektivního gatingu a okamžité zhodnocení stavu koronárního řečiště. V případě nálezu minimálně 40% stenózy bylo pokračováno zátěžovým perfúzním vyšetřením pomocí regadesononu. Koronární tepny byly hodnoceny podle stupně případného stenotického postižení (10-40% – nevýznamná stenóza; 40-70% – hraničně významná, 70% a více – významná) a také podle charakteru aterosklerotických plátů (kalcifikované, smíšené, ne-kalcifikované). Významnost postižení dle stupně zúžení byla posuzována vzhledem k pacientovi (“per patient”), charakter plátů podle jednotlivých segmentů [Eckert 2015].

V našem souboru žen s RA bez klinických známek ICHS jsme zjistili, že 9% žen mělo funkčně významný nález na CT vyšetření srdce, tedy průkaz klinicky významné stenózy koronární tepny a/nebo nález perfúzních defektů při zátěžovém vyšetření. Medián kalciového skóre byl v našem souboru 21,5 (interquartilový rozptyl [IQR] 0 – 65,0). Celkem jsme objevili 103 stenotických lézí u 23 pacientek (z toho 50% lézí bylo v rozsahu 10-40%, 43% lézí v rozsahu 40-70% a 7% lézí větších než 70%). Ženy s pozitivním nálezem na koronárních tepnách měly oproti ženám s fyziologickým nálezem častěji arteriální hypertenzi a dyslipidémii. Ženy s funkčně

významnou stenózou koronárních tepen měly významně vyšší hodnotu mikroalbuminurie, hs troponinu I a osteoprotegerinu.

4.4. Prodloužený QTc interval jako prediktor klinického výstupu po akutní cévní mozkové příhodě (příloha č.4)

Cévní mozková příhoda (CMP) patří mezi hlavní příčiny mortality a invalidity. Rychlá diagnostika a v případě ischemické CMP (iCMP) eventuální následné podání trombolytické léčby jsou rozhodující ke zlepšení prognózy těchto pacientů. Rozsah neurologického deficitu je však v prvních dnech léčby velmi těžko odhadnutelný, kromě zobrazovacích metod mozku nemáme k dispozici laboratorní ani jiný parametr jednoznačně charakterizující následnou prognózu [Segal 2014]. Stále zkoumanou oblastí jsou abnormality EKG křivky a prodloužení QTc intervalu během akutní iCMP [Marafioti 2014, Tatschl 2006]. Řada klinických studií prokázala vztah prodlouženého QT intervalu u nemocných s akutní iCMP ke snížené variabilitě srdečního rytmu, výskytu komorových arytmií a zvýšené kardiální mortality [Stead 2009, Prosser 2007].

Cílem naší práce bylo zhodnocení vývoje QTc intervalu během prvních 48 hodin od vzniku neurologických symptomů a dále posouzení vztahu hypersenzitivního troponinu I (hs-cTnI) a mozkového natriuretického peptidu (BNP) k neurologickému deficitu a 12 měsíční mortalitě. EKG a laboratorní vyšetření bylo provedeno při přijetí a s odstupem 24 a 48 hodin. Ke zhodnocení QT intervalu jsme použili EKG svod V3, interval byl změřen digitálním kaliperem za použití Inkscape

software. QT interval byl korigován na základě srdeční frekvence použitím Bazettova vzorce $QTcBaz = QT/(RR)^{1/2}$ [Bazett 1920]. QTc interval delší než 430 ms u mužů a 450 ms u žen byl hodnocen jako prodloužený [Schwartz 1993]. U všech nemocných byl zhodnocen neurologický stav dle škály NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) při přijetí a s odstupem 24 hodin [Williams 2000]. Při dimisi byl neurologem zhodnocena funkční výkonnost dle modifikovaného Rankinova skóre (mRS) [Rankin 1957]. Roční mortalita souboru byla zjištěna dle registru Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR.

Do studie jsme zařadili 69 pacientů hospitalizovaných na iktové jednotce Neurologické kliniky FN Plzeň v období prosinec 2013 až květen 2014. Průměrný věk pacientů byl 70 let, 42% tvořily ženy, 74% nemocných byli hypertonici a 29% pacientů mělo diabetes mellitus. Všichni nemocní měli urgentně provedené CT mozku včetně vyšetření perfúze, 77% nemocných bylo následně léčeno trombolytickou léčbu rekombinantním aktivátorem tkáňového plasminogenu (rt-PA).

Prodloužený QTc interval při přijetí mělo 62,6% nemocných. Během následných 48 hodin došlo u většiny nemocných k normalizaci QTc intervalu, u 26% nemocných však prodloužený QTc interval přetrvával. U nemocných s prodlouženým QTc intervalem i po 48 hodinách od vzniku potíží jsme našli statisticky významně vyšší hodnotu hs-cTnI ($P < 0,0001$) a BNP ($P < 0,031$). Tito nemocní měli statisticky významně horší neurologický deficit při hodnocení NIHSS za 24 hod a mRS při dimisi. U této skupiny nemocných byla také v univariátní analýze zjištěna významně vyšší hospitalizační i roční mortalita ve srovnání s nemocnými, kteří měli QTc interval po 48 hodinách v normě ($P < 0,0001$).

Nemocní, kteří měli během prvních 48 hodin normální QTc interval (n = 19) a nemocní, kteří měli QTc interval sice prodloužený při přijetí, avšak během následujících 48 hodin došlo k jeho normalizaci (n = 32), se významně nelišili. Obě skupiny nemocných měli oproti nemocným s přetrvávajícím prodlouženým QTc menší neurologický deficit a statisticky významně nižší hodnotu hs-cTnI a BNP. Zvýšená hodnota hs-cTnI při přijetí a prodloužený QTc interval po 48 hodinách byly i po adjustaci na významné proměnné včetně vstupního neurologického deficitu statisticky významně spojeny s horším neurologickým postižením při dimisi a vyšší hospitalizační mortalitou. Roční mortalita nemocných byla 20%. Ze sledovaných parametrů pouze hodnota BNP po adjustaci na významné proměnné predikovala roční mortalitu.

5. Komentář

5.1. Vliv zvolené antiagregační léčby na výskyt lokálních komplikací při transradiální koronární intervenci u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku

Transradiální přístup při koronarografickém vyšetření se stává dominantním přístupem díky nižšímu výskytu lokálních komplikací, vyššímu komfortu pro nemocné a možnosti časně mobility. Je třeba se však zaměřit na minimalizaci lokálních krvácivých komplikací a věnovat pozornost správnému provedení komprese radiální tepny. Ta by měla vést k rychlému dosažení neokluzivní perfúzní hemostázy a tím ke snížení rizika uzávěru radiální tepny (RAO).

Studie probíhala ještě před zavedením vysoce senzitivních troponinů, stanovovali jsme klasický troponin I. U všech nemocných jsme zhodnotili vstupní troponin I a kontrolní hodnotu s odstupem 12 hodin. Hodnoty troponinu I nekorelovaly s rizikem krvácivých komplikací.

Hlavním zjištěním naší práce je, že u pacientů se STEMI léčených primární perkutánní koronární intervencí transradiálním přístupem vedla rychlá perfúzní hemostáza prakticky k eliminaci RAO. Byla však spojena s vyšším výskytem hematomů, které ale nevedly k poklesu hemoglobinu, nutnosti léčebné intervence či snížení dávky antitrombotické léčby. Naše práce je první studií, která porovnávala výskyt lokálních krvácivých komplikací při podávání nových inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂ (prasugrel a ticagrelor) oproti clopidogrelu. Nalezli jsme trend ke zvýšené incidenci hematomů při podávání prasugrelu a ticagreloru oproti clopidogrelu, ale pouze u nemocných léčených abciximabem. Nenalezli jsme zvýšené riziko lokálních komplikací v závislosti na přítomných komorbiditách či laboratorních parametrech.

Ve studiích PLATO (clopidogrel versus ticagrelor) [Cannon 2010] a TRITON-TIMI 38 (clopidogrel versus prasugrel) [Montalescot 2009] zahrnujících pacienty se STEMI nebyly detailně hodnoceny lokální komplikace v místě vstupu do tepenného řečiště, ale pouze krvácivé komplikace větší a závažnější. Ve studii PLATO zcela chybí zmínky o transradiálních lokálních komplikacích. Ve studii TRITON-TIMI 38 bylo přes 90% výkonů prováděno transfemorálně a komplikace u radiálního přístupu nebyly hodnoceny.

Naše studie nebyla randomizována, nemocní byli konsekutivně zařazováni až po úvodní terapii, která byla zcela v kompetenci lékaře prvního kontaktu. Počet

pacientů v jednotlivých skupinách byl však srovnatelný. Podařilo se nám detailně zhodnotit lokální komplikace a perfúzní hemostázu v high-volume radial centru.

5.2. Stratifikace rizika koronární aterosklerózy

Naše výsledky u nemocných s ICHDK ve shodě s literaturou potvrzují, že provedení CT angiografie (CTA) spolu se zátěžovým perfúzním vyšetřením pomocí regadesononu (CTP) se zdát být vhodnou metodou ke stanovení přítomnosti a k posouzení funkční závažnosti koronární aterosklerózy [Rochitte 2014]. Vzhledem k malým rozměrům koronárních tepen a přítomnosti limitujících faktorů (pohybové artefakty nebo kalcifikace) je hodnocení samotné CTA často obtížné. Nízká specifita a pozitivní prediktivní hodnota je následkem přecenění významnosti stenózy způsobené posuzovaným plátem. Tato skutečnost je nejvýraznější limitací CTA zejména s ohledem na možné riziko a zátěž pacienta při dalším vyšetřování (např. koronarografie nebo scintigrafie) v případě falešně pozitivních nálezů [Knuuti 2014]. Zátěžová CTP má tedy výrazný potenciál zejména pro redukci falešně pozitivních nálezů při CTA [Kim 2013].

Otazné je využití biomarkerů pro predikci možného aterosklerotického poškození koronárních tepen. Mírné zvýšení hodnoty hypersenzitivního troponinu T (hs-cTnT) u nemocných před plánovanou velkou nekardiální operací bylo spojeno se zvýšeným rizikem celkové mortality a kardiovaskulárních komplikací během hospitalizace [Weber 2013]. Prediktivní hodnota hs-cTnT byla vyšší než klinický revised cardiac risk index a N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [Weber 2013]. V našem souboru hodnota hs-cTnI korelovala s nálezem významné

stenózy koronárních tepen, což bylo pozorováno i v dalších pracích [Schulz 2010, Laufer 2010]. Samotné stanovení hs-cTnI však není postačující k vyloučení závažné ICHS. Je otázkou, zda by zvýšená hodnota tohoto laboratorního parametru spolu s pozitivním zátěžovým perfúzním vyšetřením měla vést k indikaci revaskularizace na základě koronarografického nálezu. Dle současné úrovně znalostí není zřejmý benefit provedení koronární revaskularizace před operací tepen DK. Studie CARP neprokázala snížení kardiovaskulární mortality po provedení koronární revaskularizace u nemocných podstupujících velkou cévní operaci [McFalls 2004]. Studie DECREASE-V neprokázala u nemocných podstupujících velkou cévní operaci statisticky významné snížení rizika 30denní mortality či výskytu infarktu myokardu (43% u skupiny s revaskularizací, 33% bez revaskularizace). Roční mortalita souboru byla vysoká, u nemocných po předchozí koronární revaskularizaci 44%, bez revaskularizace 43% [Poldermans 2007]. Analýza studie DECREASE-V po 2,8 letech sledování potvrdila, že provedení preoperativní koronární revaskularizace nebylo spojeno s nižší KV mortalitou a morbiditou [Schouten 2009]. Další práce u nemocných se středně vysokým až vysokým rizikem (RCRI \geq 2) demonstrovala benefit provedení rutinní koronarografie všem nemocným v porovnání s provedením koronarografie pouze v případě pozitivního nálezu při zátěžovém vyšetření myokardu ve výskytu dlouhodobých KV komplikací [Monaco 2009]. V porovnání s těmito pracemi byla mortalita našeho souboru nízká, jednalo se však o dosud asymptomatické nemocné stran ICHS s normálním echokardiografickým nálezem.

Naše práce prokázala možný přínos komplexního CT vyšetření srdce u těchto nemocných v rozhodování o indikaci koronarografie. Nejlepším biomarkerem pro predikci funkčně významné koronární stenózy u asymptomaticky nemocných

s ICHDK byla hodnota hs-cTnI. Zda kombinace pozitivního zátěžového testu společně se zvýšenou hodnotou hs-cTnI může být indikací k předoperační koronární revaskularizaci u asymptomatických nemocných stran ICHS musí potvrdit další studie.

Další skupinou nemocných, u které jsme posuzovali výskyt koronární aterosklerózy na základě komplexního CT vyšetření byli pacienti s revmatoidní artritidou (RA). Významným zjištěním u našeho souboru nemocných s revmatoidní artritidou bylo, že klasické [Perk 2012] nebo modifikované skórovací systémy [Peters 2010] neměly pro predikci funkčně významné stenózy žádný význam. Jediným parametrem stabilně asociovaným s funkčně významnou stenózou koronárních tepen byla hodnota hs-cTnI (OR 6,37, 95% konfidenční interval [CI] 1.53 – 26.48; $P=0.011$). Dalšími faktory, které sice dosáhly statistické významnosti, nicméně měly velmi široký konfidenční interval, byly anamnéza arteriální hypertenze a těžší stádia RA (podle Steinbrockera). Podobně mikroalbuminurie dosáhla hraniční statistické významnosti (OR 2,39, 95% CI 0,99 – 5,75; $P=0,052$). Naše výsledky jsou v souladu s prací Bradhama a kol, kteří ukázali, že u nemocných s RA hodnota hs-cTnI koreluje s kalciovým skórem [Bradham 2012]. Autoři této práce navíc demonstrovali, že nemocní s RA mají hodnotu hs-cTnI o 49% vyšší než zdraví jedinci.

Z klinického hlediska je velmi zajímavá nalezená souvislost mezi mikroalbuminurií (MAU) a funkčně významnou stenózou koronárních tepen. Mikroalbuminurie je velmi dobře dostupné vyšetření, přítomnost MAU zvyšuje KV riziko 2-4 x [Perk 2012]. Sihvonen a kol demonstrovali, že u nemocných s RA přítomnost mikroalbuminurie (v rozmezí 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) zvyšuje riziko mortality o 180% ve srovnání s pacienty bez současně zvýšeného poměru albumin/kreatinin [Sihvonen 2004]. V naší práci mikroalbuminurie dobře korelovala s funkčně

významnou stenózou koronárních tepen, avšak ne s kalciovým skórem nebo počtem koronárních lézí. Další práce prokázaly souvislost mezi zánětlivými markery a KV rizikem [Gonzalez-Gay 2007]. V našem souboru jsme však nenalezli rozdíl ani v rychlosti sedimentace erytrocytů, ani v hodnotě C reaktivního proteinu mezi ženami s pozitivním a negativním nálezem na koronárním řečišti. V řadě studií byly nalezeny zvýšené hodnoty kalciového skóre u nemocných s RA [Yiu 2012] a korelovaly s výskytem KV komplikací. V našem souboru bylo kalciové skóre velmi dobrým prediktorem nálezu funkčně významné stenózy (AUC = 0,94) a výborně korelovalo ($r = 0,96$) s celkovým počtem koronárních lézí.

Závěrem lze říci, nejlepšími parametry pro predikci funkčně významné koronární stenózy u asymptomatických žen s RA byly hs-cTnI a mikroalbuminurie. Klasická nebo modifikovaná kardiovaskulární riziková skóre neměla pro nález funkčně významné stenózy význam. Naše práce také prokázala možný benefit komplexního CT vyšetření srdce u těchto nemocných. Výsledky podporují vhodnost měření hs-cTnI u všech nemocných s revmatoidní artritidou a při pozitivním nálezu zvážení provedení zátěžového vyšetření srdce.

5.3. Stratifikace nemocných s cévní mozkovou příhodou pomocí QTc intervalu

Naše práce je první studií hodnotící změny QTc intervalu během prvních 3 dnů akutní ischemické cévní mozkové příhody (iCMP). Zjistili jsme, že 2/3 nemocných při přijetí měli prodloužený QTc interval, avšak prognostický dopad měl prodloužený QTc interval teprve po 48 hodinách od začátku symptomů. Několik prací prokázalo zvýšenou mortalitu u nemocných s CMP s prodlouženým QTc intervalem

[Stead 2009, Prosser 2007], v naší práci jsme prokázali vztah prodlouženého QTc intervalu pouze k nemocniční, nikoli však k roční mortalitě.

U nemocných s akutní CMP nalézáme často zvýšenou hodnotu troponinu. Etiologie je pravděpodobně multifaktoriální zahrnující možný myokardiální stres, poškození myokardu cytokiny a katecholaminy, mikrovaskulární spasmus a endoteliální dysfunkci [Newby 2012, Jespersen 2008, Providencia 2013]. Elevace troponinu je nezávislým ukazatelem hospitalizační a krátkodobé mortality [Kerr 2009, Scheitz 2015]. V naší práci byla ve shodě s citovanými pracemi zvýšená hodnota hs-cTnI asociována s horší neurologickou prognózou a vyšší nemocniční mortalitou.

Limitací naší studie byl nižší počet pacientů, který je však srovnatelný s obdobnými studiemi. Dále jsme neměli k dispozici EKG registrované před epizodou iCMP k porovnání změn QTc intervalu. Praktickým výstupem naší práce je pohled na QTc interval jako na dynamicky se měnící parametr v průběhu akutní fáze iCMP, který může předpovědět možnou neurologickou prognózu nemocných. Hypersenzitivní troponin I a QTc interval nám mohou pomoci při rizikové stratifikaci nemocných s iCMP.

6. ZÁVĚR

V současnosti se stále častěji využívá stanovení hypersenzitivních troponinů v diferenciální diagnostice řady klinických situací. Tato habilitační práce shrnuje zkušenosti autora a jeho spolupracovníků s využitím hypersenzitivních troponinů, které lze využít nejen v diagnostice ischemického postižení myokardu, ale i ke stratifikaci rizika a odhadu prognózy nemocných bez anamnézy srdečního

onemocnění. K tomu, aby mohly být využity přednosti hypersenzitivních troponinů, je nutná správná interpretace zjištěných hodnot s ohledem na klinický stav pacienta.

7. LITERATURA

Aakre K M, Roraas T, Petersen P H, et al. Weekly and 90-Minute Biological Variations in Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in Hemodialysis Patients and Healthy Controls. *Clinical Chemistry* 2014;60:838-847.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.

Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers, Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays, *Clinical Chemistry* 2012;58:54-61.

Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 2012;58:1574-81.

Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, et al. Sensitive troponins-which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PLoS One* 2012;7(10):e47619.

Badiou S, Boudet A, Leray-Moragues H, et al. Monthly reference change value of cardiac troponin in hemodialysis patients as a useful tool for long-term cardiovascular management. *Clinical Biochemistry* 2016;49:1195-1198.

Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, et al. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am Heart J* 2004;147:489-493.

Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-370.

Bernat I, Bertrand OF, Rokyta R, et al. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol* 2011;107:1698-1701.

Bernat I, Horak D, Stasek J, et al. ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:964-972.

Bertrand OF, Larose E, Rodes-Cabau J, et al. Incidence, predictors, and clinical impact of bleeding after transradial coronary stenting and maximal antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2009;157:164-169.

Bradham WS, Bian A, Oeser A, et al. High-sensitivity cardiac troponin-I is elevated in patients with rheumatoid arthritis, independent of cardiovascular risk factors and inflammation. *PLoS ONE* 2012;7:e38930.

Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-293.

Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, et al. Use of cardiac troponin T in diagnosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2759-2764.

Cox N, Resnic FS, Popma JJ, et al. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. *Am J Cardiol* 2004;94:1174-1177.

Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.

deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-502.

Eckert J, Schmidt M, Magedanz A, et al. Coronary CT angiography in managing atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16:3740-56.

ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069.

Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17(12):1262-70.

Friedecký B, Jabor A, Kratochvíl J, et al. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom.

Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical Chemistry* 2010;56:254-261.

Gilje P, Koul S, Thomsen JH, et al. High-sensitivity troponin T as a prognostic marker after out-of-hospital cardiac arrest - A targeted temperature management (TTM) trial substudy. *Resuscitation* 2016;107:156-61.

Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R91.

Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:125-32.

Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail* 2014;7(1):96-103.

Hamm CW, Bassand JP, Argewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32/33:2999-3054.

Hoeller R, Giménez MR, Reichlin T, et al. Normal presenting levels of high sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart* 2013;99:1567-1572.

Hoshino T, Nagao T, Shiga T, et al. Prolonged QTc interval predicts poststroke paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 2015;46:71-76.

Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94:1019-1025.

Jespersen CM, Fischer HJ. Myocardial stress in patients with acute cerebrovascular events. *Cardiology* 2008;110:123-8.

Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.

Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146-53

Kerr G, Ray G, Wu O, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:220-226.

Kim SM, Choi JH, Chang SA, et al. Additional value of adenosine-stress dynamic CT myocardial perfusion imaging in the reclassification of severity of coronary artery stenosis at coronary CT angiography. *Clin Radiol* 2013;68:e659-e668.

Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, et al. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:633-638.

Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation* 2011;124(24):2716-2724.

Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269-1275.

Lepojärvi ES, Piira OP, Kiviniemi AM, et al. Usefulness of highly sensitive troponin as predictor of shortterm outcome in patients with diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the ARTMIS study). *Am J Cardiol* 2016;117(4):515-21.

Liebetau, C., Möllmann, H., Nef, H., et. al. Release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clinical Chemistry* 2012;58(6): 1049-1054

Marafioti V, Turri G, Rossi A, et al. Prolonged QTc interval and insula in patients with ischemic stroke: inductive or abductive reasoning? *Int J Cardiol* 2014;176:1203-1204.

Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125(2):280-8

Mavrakanas TA, Sniderman AD, Barré PE, et al. Serial versus single troponin measurements for the prediction of cardiovascular events and mortality in stable chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 2016 <https://doi.org/10.1111/nep.12945>

McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.

McMurray J V, Packer M, Desai A S, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 2014;371(11):993-1004.

Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2490-2499.

Meinel FG, Bayer RR, Zwerner PL, et al. Coronary computed tomographic angiography in clinical practice: state of the art. *Radiol Clin North Am.* 2015;53:287-96.

Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:989-996.

Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.

Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Subanalysis from the TRAPID-AMI study. *International Journal of Cardiology* 2016;209:26-33.

Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2004;20:1212-1218.

Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 2016;114(22):2325-33.

Newby LK, Jesse RL, Babb JD, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2427-2463.

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2538-47.

Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1240-1249.

Parikh R H, Seliger S L, de Lemos J, et al. Prognostic Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Concentrations between the Limit of Blank and Limit of Detection in Community-Dwelling Adults: A Metaanalysis. *Clinical Chemistry* 2015;61(12):1524-1531.

Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. ADHERE investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-2126.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31.

Petrovic D, Obrenovic R, Stojimirovic B, et al. Cardiac troponins and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Lab* 2008;54:145-152.

Plebani, M., Zaninotto M. Cardiac troponins: what we knew, what we know-where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(10):1165-1166.

Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1763-1769.

Prosser J, MacGregor L, Lees KR, et al, on behalf of the VISTA Investigators. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2295-2302.

Providencia R, Barra S, Paiva L. Atrial fibrillation, elevated troponin, ischemic stroke and adverse outcomes: understanding the connection. *Clin Res Cardiol* 2013;102:701-711.

Pudil, R. Troponiny v diagnostice akutních koronárních syndromů – update 2014. *Interven. Akut. Kardiol.* 2014;13(1):23-26.

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-867

Reichlin TS, Achindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch. Intern. Med.* 2012;172:1211-1218.

Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two hour algorithm for triage towards rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med* 2015;128(4):369-79.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2015;37(3):267-315.

Rochitte CE, George RT, Chen MY, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J* 2014;35:1120-1130.

Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-2489.

Sandoval Y, Herzog C A, Love S A, et al. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clinical Chemistry* 2016;62(4):631-638.

Saremi F, Achenbach S. Coronary plaque characterization using CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:W249-60.

Segal HC, Burgess AI, Poole DL, et al. Population-based study of blood biomarkers in prediction of subacute recurrent stroke. *Stroke* 2014;45:2912-2917.

Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke* 2015;46:1196-1201.

Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG et al. Short- and Long-term Biologic Variability of Galectin-3 and Other Cardiac Biomarkers in Patients with Stable Heart Failure and Healthy Adults. *Clinical Chemistry* 2016; 62(2):360-366.

Schouten O, van Kuijk JP, Flu WJ, et al. Long-term outcome of prophylactic coronary revascularization in cardiac high-risk patients undergoing major vascular surgery (from the randomized DECREASE-V Pilot Study). *Am J Cardiol* 2009; 103:897-901.

Schulz O, Reinicke M, Berghoefer GH, et al. High-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) values in patients with stable cardiovascular disease: an initial foray. *Clin Chim Acta* 2010;411:812-817.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-784.

Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, et al. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract.* 2004;96:c107-14.

Solecki K, Dupuy AM, Kuster N, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T or troponin I compared to creatine kinase in patients with revascularized acute myocardial infarction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2015;53(5):707-14.

Stead LG, Gillmore RM, Bellolio MF et al. Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009,18(6):469-74.

Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.

Sun Z, Aziz YF, Ng KH. Coronary CT angiography: how should physicians use it wisely and when do physicians request it appropriately? *Eur J Radiol.* 2012;81(4):e684-7.

Tatschl C, Stollberger C, Matz K, et al. Insular involvement is associated with QT prolongation: ECG abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.

Thygesen K, Albert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-2567.

Thygesen K, Maier J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33(18):2252-2257.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-1598.

Tulloh L, Robinson D, Patel A, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise-the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med.* 2006 Jul;40(7):605-9.

Wayand D, Baum H, Schatzle G, et al. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-1350.

Weber M, Luchner A, Manfred S, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-862.

Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31:858-862.

Yiu KH, Mok MY, Wang S, et al. Prognostic role of coronary calcification in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:345-50.

8. SEZNAM ZKRATEK

AIM	akutní infarkt myokardu
ABF	aortobifemorální
AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
CABG	coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass)
CMP	cévní mozková příhoda
CTA	vyšetření tepen pomocí počítačové tomografie
cTn	kardiální troponin
CTP	zátěžové perfúzní vyšetření pomocí počítačové tomografie
CV	variační koeficient
DM	diabetes mellitus
ESC	The European Society of Cardiology - Evropská kardiologická společnost
hs-cTnI	vysoce senzitivní troponin I
hs-cTnT	vysoce senzitivní troponin T
ICHDK	ischemická choroba tepen dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
KV	kardiovaskulární
LBBB	left bundle branch block - blok levého Tawarova raménka
LK	levá komora srdeční
MAU	mikroalbuminurie
NT-proBNP	N-terminální fragment prohormonu mozkového natriuretického peptidu

RA	revmatoidní artritida
RAO	radial artery occlusion - uzávěr radiální tepny
STEMI	akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
QTc	korigovaný QT interval dle tepové frekvence

9. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

Kapitoly v monografiích:

Zuzana Motovská a kol. NOVINKY V AKUTNÍ KARDIOLOGII. MLADÁ FRONTA 2016. ISBN 978-80-204-3903-1, **Hromádka M.** str. 219-234, (název kapitoly: „Ultrazvuk plic“, „Neinvazivní hemodynamika“).

Publikace v časopisech s impakt faktorem

1. **Hromádka M**, Seidlerová J, Rohan V, Baxa J, Šedivý J, Rajdl D, Ulč I, Ševčík P, Polívka J, Rokyta R. Prolonged Corrected QT Interval as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Dec;25(12):2911-2917 **IF 1.599.**
2. **Hromádka M**, Seidlerová J, Baxa J, Suchý D, Rajdl D, Šedivý J, Rokyta R. Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Sep 29;16(1):184. **IF 1.916.**

3. **Hromádka M**, Bernat I, Seidlerová J, Jirouš Š, Dragounová E, Pechman V, Tůmová P, Rokyta R. Access-site bleeding and radial artery occlusion in transradial primary percutaneous coronary intervention: influence of adjunctive antiplatelet therapy. *Coron Artery Dis*. 2016 Jun;27(4):267-72. **IF 1.553**.
4. **Hromadka M**, Baxa J, Seidlerova J, Suchy D, Sedivy J, Stepankova L, Rajdl D, Rokyta R. Incidence of severe coronary stenosis in asymptomatic patients with peripheral arterial disease scheduled for major vascular surgery. *Int Angiol*. 2016 Aug;35(4):411-7. **IF 0.899**.
5. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, **Hromadka M**, Varvarovsky I, Dusek J, Knot J, Jarkovsky J, Kala P, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P; PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1603-1612. **IF 17.202**.
6. Ferda J, **Hromádka M**, Baxa J. Imaging of the myocardium using (18)F-FDG-PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2016;85(10):1900-8 **IF 2.593**.
7. Baxa J, Ferda J, **Hromádka M**. T1 mapping of the ischemic myocardium: Review of potential clinical use. *Eur J Radiol*. 2016;85(10):1922-8. **IF 2.593**.

8. Baxa J, **Hromádka M**, Šedivý J, Štěpánková L, Moláček J, Schmidt B, Flohr T, Ferda J. Regadenoson-Stress Dynamic Myocardial Perfusion Improves Diagnostic Performance of CT Angiography in Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Asymptomatic Patients. *Biomed Res Int.* 2015;:105629. **IF 2.134.**
9. Jakl M, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kanovsky J, Ondrus T, **Hromadka M**, Widimsky P. Acute myocardial infarction complicated by shock: outcome analysis based on initial electrocardiogram. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(1):13-9. **IF 1.027.**
10. Mayer O, Filipovský J, **Hromádka M**, Svobodová V, Racek J, Mayer O Jr, Stehlík P, Trefil L, Zárybnická M. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid: effects on homocysteine levels, coagulation status, and oxidative stress markers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002 Jun;39(6):851-7. **IF 1.602.**
11. Mayer O Jr, Simon J, Rosolová H, **Hromádka M**, Subrt I, Vobrubová I. The effects of folate supplementation on some coagulation parameters and oxidative status surrogates. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(1):1-5. **IF 1.955.**

Publikace v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru

1. Eva Dragounová, Kristýna Junková, Roman Sviták, **Milan Hromádka**, Vratislav Pechman, Ondřej Sirotek, Ivo Bernat, Richard Rokyta. Jaká je

- optimální strategie předléčení STEMI pacientů P2Y12 inhibitory
v přednemocniční péči? Zkušenosti z Plzeňského kraje z let 2013–2014. Interv
Akut Kardiol 2016;15(4):162-164
2. Suchý D, **Hromádka M**. Klinická farmakologie antirevmatik
Kardiologická Revue 2015;17(1):82-86.
 3. Suchý D, **Hromádka M**. Analýza rizik léčby bolesti nesteroidními
antirevmatiky a paracetamolem. Bolest 2015;18(2):81-87.
 4. **Hromádka M**, Karvunidis T, Rokyta R. Kardiogenní a septický šok při
akutním infarktu myokardu. (2015) Intervenční a Akutní Kardiologie 2015;
14(4):148-153.
 5. Suchý D, **Hromádka M**. Pentoxifylin v léčbě symptomatické ischemické
choroby tepen dolních končetin. Klinická Farmakologie a Farmacie
2014;28(2):45-48.
 6. **Hromádka M**, Rokyta R, Suchý D. Novinky v protidestičkové léčbě
akutních koronárních syndromů. Klinická Farmakologie a Farmacie 2014;
28(3):117-119.
 7. Cech J, Pechman V, **Hromádka M**, Ruzicka J, Pospisil J, Durspek J, Rokyta
R. Mild therapeutic hypothermia induced by intravenous ice cold saline:
Comparison between forearm vein and external jugular vein access.

Experimental and Clinical Cardiology 2014; 20(1):19-24.

8. Šedivý J, Baxa J, **Hromádka M**, Matoušková T, Rokyta R, Ferda J
Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance - Předběžné výsledky. Česká Radiologie 2014; 68(4):311-317.
9. Rokyta R, Ošťádal P, Kala P, Bělohlávek J, Krüger A, Pařenica J, Janota T, **Hromádka M**, Kovárník T, Hnátek T, Janský P, Vojáček J Intraaortální balonková kontrapulzace v kardiologické intenzivní péči - Konsenzus expertů (2014) Intervenční a Akutní Kardiologie 2014;13(3):155.
10. Pospíšil J, **Hromádka M**, Bernat I, Rokyta R. STEMI-the importance of balance between antithrombotic treatment and bleeding risk. Cor et Vasa 2013;55(2):e135-e146
11. Suchý D, Jeremiáš P, **Hromádka M**. Použití bosentanu v léčbě vaskulárních komplikací systémové sklerodermie. Klinická Farmakologie a Farmacie 2012;26(4):190-193.
12. Hromádka M, Rajdl, D., Trefil, L., Racek, J., Rokyta, R. Diagnostic sensitivity of high-sensitivity troponin T for acute myocardial infarction in patients with chest pain Cor et Vasa 2012;54(4):e227-231.

13. Lhotská J, Pechman V, Čech J, Opatrný J, **Hromádka M**, Rokyta Jr.R.
Early phosphatemia changes in acute cardiac care patients Cor et Vasa
2012;54(4):e232-e236.

14. Handl L, **Hromádka M**, Hájek T, Bulka J, Mukenšnábl P, Filipovský J.
Angiosarkom pravé síně. Cor et Vasa 2011;53(12):722-725.

15. Pešek J, Bernat I, Koza J, Šmíd M, Čech J, Pechman V, **Hromádka M**,
Široký J, Mikulénka V, Zlocha V, Hájek T, Rokyta R. Využití systému Impella 2,5
u vysoce rizikové perkutánní koronární intervence. (2011) Intervenční a Akutní
Kardiologie 2011;10(3):122-126.

16. Mayer O, **Hromádka M**. Statiny v léčbě nemocných s uzávěrovou chorobou
tepen dolních končetin. Vnitřní Lékařství 2001;47(10):664-669.

10. PŘÍLOHY

Příloha 1

Access-site bleeding and radial artery occlusion in transradial primary percutaneous coronary intervention: influence of adjunctive antiplatelet therapy

Hromádka M, Bernat I, Seidlerová J, Jirouš Š, Dragounová E, Pechman V, Tůmová P, Rokyta R.

Coron Artery Dis. 2016 Jun;27(4):267-72.

Příloha 2

Incidence of severe coronary stenosis in asymptomatic patients with peripheral arterial disease scheduled for major vascular surgery

Hromadka M, Baxa J, Seidlerova J, Suchy D, Sedivy J, Stepankova L, Rajdl D, Rokyta R.

Int Angiol. 2016 Aug;35(4):411-7

Příloha 3

Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis.

Hromádka M, Seidlerová J, Baxa J, Suchý D, Rajdl D, Šedivý J, Rokyta R.

BMC Cardiovasc Disord. 2016 Sep 29;16(1):184.

Příloha 4

Prolonged Corrected QT Interval as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke

Hromádka M, Seidlerová J, Rohan V, Baxa J, Šedivý J, Rajdl D, Ulč I, Ševčík P, Polívka J, Rokyta R.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Dec;25(12):2911-2917