



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

I. interní klinika – kardiologická

Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

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

**Prevalence a prediktory vzniku trombů v levé komoře
srdeční u pacientů po akutním infarktu myokardu, riziko
systémové embolizace do centrální nervové soustavy**

Dizertační práce

MUDr. Štěpán Hudec

Školitel: prof. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. FESC

Olomouc, 2023

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele prof. MUDr. Martina Hutyry, Ph.D. FESC, uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 22. 12. 2023

.....

MUDr. Štěpán Hudec

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Martinu Hutyrovi, Ph.D. FESC za pomoc a cenné rady v průběhu celého studia (ale také klinické praxe) a při zpracování dizertační práce.

Zvláštní poděkování patří pracovníkům radiologické kliniky: prof. MUDr. Marii Černé, Ph.D. a doc. MUDr. Zbyňku Tüdösovi, Ph.D.

Děkuji rovněž Mgr. Janě Zapletalové, Ph.D. z Ústavu lékařské biofyziky LF UP v Olomouci, která provedla statistické zpracování dat.

Za pomoc s grafickou úpravou dizertační práce děkuji Bc. Leo Recovi.

Dále pak své rodině, rodičům a zejména partnerce Evičce a našim dvěma dětem, Adámkovi a Štěpánkovi, za trpělivost a pomoc při psaní dizertační práce.

Abstrakt

Úvod: Formace trombu v dutině levé komory (LKT) je jednou z dobře známých a závažných komplikací akutního infarktu myokardu (IM), a to vzhledem k riziku systémové arteriální embolizace (SE). K diagnostice LKT je využívána echokardiografie (TTE). Zlatým standardem k diagnostice LKT je magnetická rezonance srdce s pozdním sycením gadoliniem (DE-CMR)

Cíl práce: Cílem této práce (observační studie) bylo stanovení významu transtorakální echokardiografie a kardiomarkerů v predikci výskytu LKT v porovnání s referenční zobrazovací metodou srdce (DE-CMR) a stanovení rizika systémové embolizace do CNS pomocí MRA mozku.

Soubor pacientů a metodika: 70 pacientů po IM řešeném pomocí perkutánní koronární intervence (lokalizace: 92,9 % přední stěna, 7 % ostatní; průměrný věk 58,7 let) bylo vstupně vyšetřeno transtorakální echokardiografií (TTE, n=69) se zaměřením na detekci LKT. Následně byli pacienti indikováni k provedení DE-CMR (n=55). U všech pacientů bylo provedeno laboratorní stanovení hodnot kardiomarkerů (Troponin T a NTproBNP). MRA mozku byla provedena s odstupem 1 roku (n=51).

Výsledky: Prevalence LKT detekovaných echokardiograficky: (n=11/69, tj. 15,9 %); pomocí DE-CMR: (n=9/55 tj. 16,7 %). Statisticky signifikantní parametry k predikci vzniku LKT po IM (cut off hodnota): A) detekovaného echokardiograficky: anamnestické údaje – delay (≥ 5 hodin), echokardiografické parametry – velikost levé síně (LAVI ≥ 32 ml/m²), EF LK Simpson biplane a odhadem (≤ 42 %), tkáňově dopplerovské stanovení septální rychlosti vlny A ($\leq 7,5$ cm/s) B) detekovaného DE-CMR: anamnestické údaje – delay (≥ 13 hodin), DE-CMR parametry – enddiastolický rozměr levé komory (≥ 54 mm). Hodnota kardiomarkerů (Troponin T a NTproBNP v ng/l) u LKT detekovaných echokardiograficky nedosáhla statistické signifikance. U LKT detekovaných DE-CMR byla statisticky signifikantně zvýšená hodnota NTproBNP v 1 měsíci od vzniku IM (bez možnosti stanovení optimální cut-off hodnoty). Nebyla prokázána statisticky signifikantní asociace mezi detekcí LKT (oběma modalitami) a vznikem klinicky manifestních a silentních kardioembolizačních příhod.

Závěr: Naše studie potvrdila poměrně vysokou prevalenci LKT u rizikové skupiny pacientů se STEMI přední stěny. Vzhledem k nízkému zastoupení trombembolických komplikací nebyla prokázána signifikantní asociace mezi detekcí LKT a vznikem kardioembolizační příhody.

Klíčová slova

komorový trombus, infarkt myokardu s elevacemi ST úseku, prediktory vzniku komorového trombu, cévní mozková příhoda

Abstract

Background: Left ventricular thrombus (LVT) formation is one of the well-known and serious complications of acute myocardial infarction (MI) due to the risk of systemic arterial embolization (SE). To diagnose LVT, echocardiography (TTE) is used. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance (DE-CMR) is the gold standard for diagnosing LVT.

Objectives: The aim of this work (observational study) was to determine the role of transthoracic echocardiography and cardiac markers in predicting the occurrence of LVT compared with a reference cardiac imaging (DE-CMR) and to determine the risk of systemic embolization to the CNS using brain MRA.

Methods: Seventy patients after MI managed by percutaneous coronary intervention (localization: 92.9% anterior wall, 7% other; median age 58.7 years) were initially examined by transthoracic echocardiography (TTE, n=69) with a focus on LVT detection. Subsequently, patients were referred for DE-CMR (n=55). All patients underwent laboratory determination of cardiac markers (Troponin T and NTproBNP). Brain MRA was performed 1 year apart (n=51).

Results: Prevalence of LVT detected by echocardiography: (n=11/69, i.e. 15.9%); by DE-CMR: (n=9/55, i.e. 16.7%). Statistically significant parameters to predict the occurrence of LVT after MI (cut off value): (a) detected by echocardiography: anamnestic data – delay (≥ 5 hours), echocardiographic parameters – left atrial volume index ($LAVI \geq 32$ ml/m²), LV EF Simpson biplane and estimated ($\leq 42\%$), tissue Doppler determination of septal A wave velocity (≤ 7.5 cm/s); (b) detected by DE-CMR: anamnestic data – delay (≥ 13 hours), DE-CMR parameters – left ventricular end-diastolic diameter (≥ 54 mm). The value of cardiac markers (Troponin T and NTproBNP in ng/l) in LVT detected by echocardiography did not reach statistical significance. In LVT detected by DE-CMR, NTproBNP was statistically significantly increased at 1 month after MI onset (no optimal cut-off value could be determined). There was no statistically significant association between the LVT detection (both modalities) and the occurrence of clinically manifest and silent cardioembolic events.

Conclusion: Our study confirmed a relatively high prevalence of LVT in the high-risk group of patients with anterior wall STEMI. Due to the low prevalence of thromboembolic complications, no significant association between the LVT detection and the occurrence of a cardioembolic event was demonstrated.

Keywords

ventricular thrombus, ST-elevation myocardial infarction, predictors of ventricular thrombus, stroke

Seznam zkratek

AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AKS	akutní koronární syndrom
AP	angina pectoris
ASA	kyselina acetylsalicylová
AV	arterio-venózní
BNP	mozkový natriuretický peptid (Brain Natriuretic Peptide)
CABG	aortokoronární bypass (Coronary Artery Bypass Graft)
CCTA	CT koronarografie
CFM	barevné mapování (Color Flow Mapping)
CMP	cévní mozková příhoda
CMR	kardiovaskulární magnetická rezonance (Cardiovascular Magnetic Resonance)
CNS	centrální nervová soustava
CPO	začátek bolestí na hrudi (Chest Pain Onset)
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
cTn	srdeční troponin (Cardiac Troponin)
DAPT	duální protidestičková léčba (Dual Antiplatelet Therapy)
DAT	duální antitrombotická terapie (Dual Antithrombotic Therapy)
DE-CMR	MR srdce s pozdním syčením gadoliniem (Delayed Enhancement CMR)
DOAC	přímá antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants)
DSA	digitální subtrakční angiografie
DWI	vyšetřovací sekvence při MR mozku (Diffusion-Weighted Imaging)
ECV	Extraellular Volume measurements
EF	ejekční frakce
ECHO	echokardiografické vyšetření
EKG	elektrokardiogram
ESC	evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology)
ESO a WSO	European Stroke Organisation a World Stroke Organisation
ESUS	embolický iktus z neurčeného zdroje (Embolic Stroke of Undetermined Source)
FLAIR	vyšetřovací sekvence při MR mozku (Fluid Attenuated Inversion Recovery)
FLS	flutter síní
FMC	čas prvního kontaktu se zdravotnickým zařízením (First Medical Contact time)

FS	fibrilace síní
GLS	globální longitudinální strain
hCMP	hemoragická (krvácivá) CMP
HR	poměr rizik (Hazard Ratio)
hs-cTn	high sensitive cTn
i.v.	intravenózní
iCMP	ischemická CMP
IM	infarkt myokardu
INR	International Normalised Ratio
IRA	infarktová tepna (Infarct Related Artery)
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LA	left atrium
LAVI	indexovaný objem levé síně (Left Atrial Volume Index)
LD	nasycovací dávka (Loading Dose)
LK	levá komora
LKT	levokomorový trombus
LMWH	nízkomolekulární heparin (Low Molecular Weight Heparin)
LS	levá síň
LV	left ventricle
MINOCA	IM bez obstrukce koronárních tepen (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries)
MR	magnetická rezonance
MRA	MR angiografie
NAP	nestabilní angina pectoris
NIHSS	stupnice závažnosti CMP (The National Institute of Health Stroke Scale)
NOAC	nová orální antikoagulantia (Novel Oral Anticoagulants)
NSTE-AKS	akutní koronární syndrom bez elevací ST úseku
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací ST úseku
NT-proBNP	N-terminální fragment BNP
OAC	Oral Anticoagulants
p.o.	perorální
PASP	systolický tlak v plicnici (Pulmonary Artery Systolic Pressure)
PCI	perkutánní koronární intervence (Percutaneous Coronary Intervention)
PE	plicní embolie

PK	pravá komora
PPG	vrcholový gradient (Peak Pressure Gradient)
PS	pravá síň
RA	right atrium
RIA	ramus interventricularis anterior
RIND	reverzibilní ischemický neurologický deficit
RTG	rentgen, popř. rentgenový
RV	right ventricle
SBP	systolický krevní tlak (Systolic Blood Pressure)
SE	systémová arteriální embolizace
SMI	silentní mozkový infarkt
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single-Photon Emission Computed Tomography)
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
TDI	tkáňově dopplerovské stanovení rychlosti
TEE	transesofageální echokardiografie
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TK	krevní tlak
TTE	transtorakální echokardiografie
TTS	takotsubo syndrom
UFH	nefrakcionovaný heparin (Unfractionated Heparin)
URL	horní limit normy (Upper Reference Limit)
UZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
V/Q scan	ventilačně-perfuzní sken
VCI	dolní dutá žíla (Vena Cava Inferior)
VKA	antagonisté vitamínu K

Obsah

Teoretický úvod	12
1 Akutní koronární syndromy – základní terminologie, klasifikace.....	12
1.1 Základní terminologie	12
1.2 Epidemiologie	16
1.3 Incidence a mortalita v ČR dle registrů CZECH 1-3	17
1.3.1 Incidence	17
1.3.2 Mortalita.....	17
1.4 Diagnostika – iniciální triáž, klinický obraz, EKG, laboratorní a neinvazivní zobrazovací metody	18
1.4.1 Iniciální triáž	18
1.4.2 Klinický obraz.....	20
1.4.3 Diferenciální diagnostika	21
1.4.4 Elektrokardiografie	22
1.4.5 Laboratorní stanovení vysoce senzitivních srdečních troponinů	23
1.4.6 Neinvazivní zobrazovací metody	24
1.4.7 Použití zobrazovacích metod u akutního IM	27
1.4.8 Komplikace infarktu myokardu	27
1.5 Terapie – základní přehled	31
1.5.1 Léčba akutní fáze u pacientů s AKS – shrnutí	32
1.5.2 Antitrombotická léčba u pacientů s indikací k primární perkutánní koronární intervenci a možnosti dlouhodobé terapie	33
1.5.3 Antitrombotická terapie u pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační terapii	34
2 Ischemická cévní mozková příhoda a silentní mozkové infarkty	37
2.1 Obecný úvod do problematiky	37
2.2 Definice a základní rozdělení.....	37
2.2.1 Terminologie užívaná v souvislosti s cévními mozkovými příhodami – TIA, RIND, kryptogenní CMP, ESUS, „wake-up stroke“	38

2.3	Epidemiologie	40
2.4	Diagnostika ischemické CMP	41
2.4.1	Zobrazovací metody.....	43
2.5	Silentní, subklinický nebo předchozí (prodělaný) infarkt CNS.....	45
2.5.1	Definice a kontroverze pojmu „silentní“	46
2.5.2	Lokalizace	47
2.5.3	Prevalence a incidence	47
2.5.4	Prognóza.....	48
2.5.5	Klinický význam.....	48
3	Levokomorový trombus u akutního infarktu myokardu	51
3.1	Úvod.....	51
3.2	Epidemiologie a limitace při srovnání studií	51
3.3	Patogeneze a predispozice k formaci trombů v dutině levé komory	52
3.4	Rizikové faktory vzniku LKT	53
3.5	Riziko systémové embolizace do CNS u pacientů s LKT	54
3.6	Diagnostika	56
3.6.1	Vzájemné porovnání zobrazovacích metod k detekci LKT dle senzitivity a specificity vyšetření.....	56
3.6.2	Zobrazovací metody.....	56
3.7	Léčba – prevence vzniku komorového trombu a systémové embolizace	59
4	Výzkumná část	61
4.1	Cíle práce	61
4.1.1	Konkrétní cíle práce	61
4.2	Soubor pacientů a metodika	62
4.2.1	Echokardiografie – TTE (n=69).....	62
4.2.2	Laboratorní vyšetření (n=69)	64
4.2.3	Magnetická rezonance srdce (n=55)	65
4.2.4	Magnetická rezonance mozku a zobrazení mozkových tepen (n=51)	66
4.2.5	Klinické hodnocení systémových embolizací do CNS.....	66
4.2.6	Statistické metody	67
4.3	Výsledky	69

4.4	Diskuze a limitace	74
4.5	Závěry	75
5	Seznam obrázků, grafů, tabulek	77
5.1	Seznam obrázků	77
5.2	Seznam grafů.....	77
5.3	Seznam tabulek	78
6	Publikační a přednášková činnost autora.....	79
6.1	Kongresové prezentace s abstraktem	80
6.2	Kongresové prezentace – přednášková činnost.....	81
7	Literatura.....	82

Teoretický úvod

1 Akutní koronární syndromy – základní terminologie, klasifikace

1.1 Základní terminologie

Pojem „akutní koronární syndrom“ (AKS) dle definice ESC z roku 2023 zahrnuje spektrum stavů, které se u pacientů prezentují akutní změnou/vznikem symptomů či známek ischemie myokardu. Pacienti mohou (ale nemusí) mít změny na elektrokardiogramu (EKG), laboratorně buď je, nebo není přítomen akutní vzestup v koncentracích srdečních troponinů (cTn)¹.

Patofyziologicky se u AKS (v užším slova smyslu) jedná o stavy, které jsou podmíněny rupturou tzv. nestabilního aterosklerotického plátu (**tab. 1**) s nasedající trombózou, která vede k náhlé částečné nebo úplné obstrukci tepny. V širším kontextu sem řadíme i jiné mechanismy, které mohou způsobit obstrukci tepny – spasmus, embolus, arteritida nebo také iatrogenní poškození tepny při chirurgických či intervenčních výkonech².

Naproti tomu u chronických koronárních syndromů (u stabilní anginy pectoris) dochází k nepochybnému nepoměru mezi dodávkou kyslíku myokardu a jeho aktuální potřebou (zejména při zátěži). Patofyziologicky jsou podmíněny tzv. stabilním aterosklerotickým plátem. Vzhledem k postupnému růstu aterosklerotického plátu (obstruktivní forma) jsou vytvořeny určité časové podmínky k rozvoji kolateralizace a také může dojít k adaptaci myokardu na epizody ischemií (tzv. ischemický preconditioning).

Tabulka č. 1 Stabilní vs. nestabilní aterosklerotický plát

Stabilní plát má vyšší obsah vaziva a menší lipidové jádro, může progresivně zužovat lumen tepny a je nejčastějším podkladem chronických koronárních syndromů.
Nestabilní plát má větší lipidové jádro a užší fibrózní čepičku, a je proto náchylnější k ruptuře, při které dochází k obnažení subendotelových struktur a k aktivaci koagulační kaskády se vznikem trombu – patofyziologický podklad akutních koronárních syndromů.

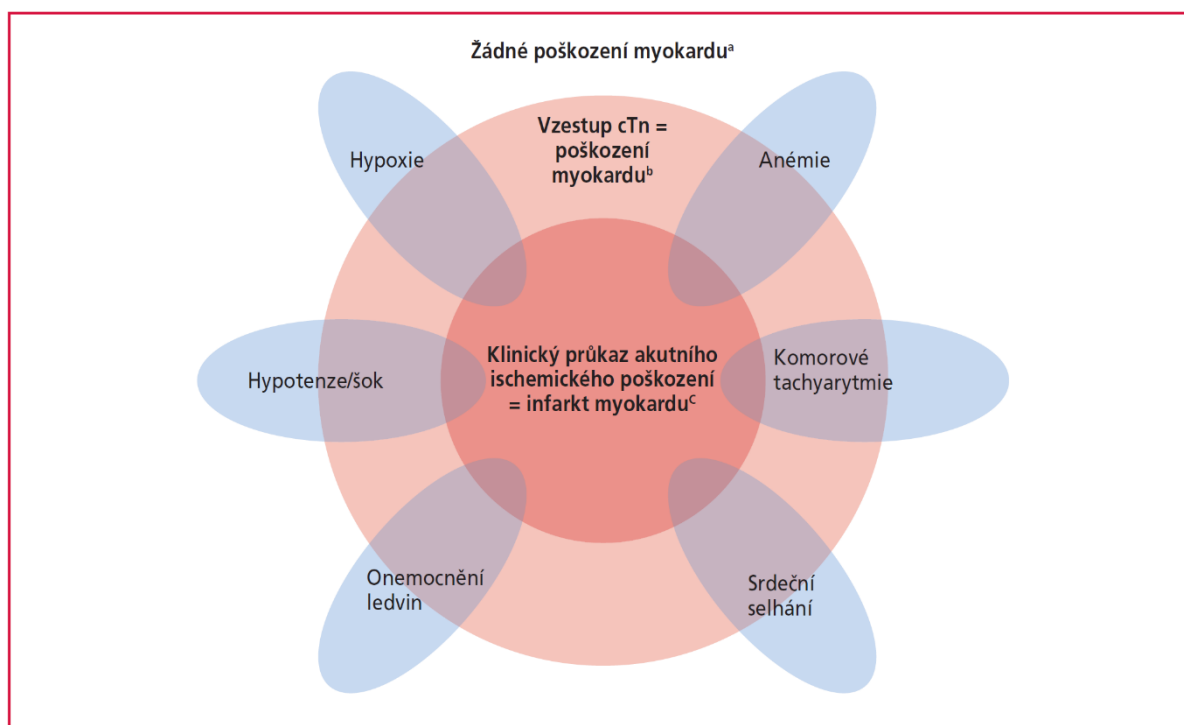
U pacientů s podezřením na AKS může být stanovena finální diagnóza akutního IM nebo nestabilní anginy pectoris (NAP), nebo je AKS vyloučen.

NAP je definována jako ischemie myokardu přítomná v klidu nebo při minimální námaze při absenci akutního poškození (nekrózy) kardiomyocytů. Je charakterizována specifickými klinickými nálezy prolongované (>20 min) klidové anginy pectoris (AP); nově vzniklou těžkou AP; AP, která je stále častější, déle trvá nebo má nižší práh; nebo AP, která se objevuje po recentní epizodě IM (**tab. 3**).

IM je definován pomocí tzv. 4. univerzální definice infarktu myokardu z roku 2019 (**tab. 2**), a to pomocí klinických a patologických kritérií³. Termín „akutní IM“ je používán při průkazu akutního myokardiálním poškození (detekce nekrózy – patologická charakteristika, vzestup hodnot troponinu – klinická charakteristika) způsobeného akutní ischemií myokardu. V této definici se objevuje pojem „myokardiální poškození“, které může mít mnoho příčin a je definováno laboratorně vzestupem hodnot cTn nad 99. percentil (URL) (**obr. 1**).

K detekci akutní ischemie jsou používány klinické symptomy, EKG změny, laboratorní metody (dynamika v hodnotách cTn) a také metody zobrazovací (k detekci regionální poruchy kinetiky LK, perfuze myokardu či přímo přítomnosti trombu ve věnčitých tepnách), kam řadíme echokardiografii, metody nukleární medicíny, CMR a angiografii. Poslední možností je detekce trombů/nekrózy pomocí pitevního nálezu.

IM se klasifikují do různých typů, nejčastěji vznikají v důsledku aterotrombózy (IM 1. typu), ale existují i jiné potenciální příčiny ischemie myokardu a nekrózy myocytů (IM 2.-5. typu) (**tab. 2**).



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Obrázek č. 1 Spektrum poškození myokardu (od žádného poškození po IM)³

^a Žádné poškození myokardu = hodnoty cTn \leq 99. percentil (URL) nebo nedetekovatelný cTn.

^b Poškození myokardu = hodnoty cTn $>$ 99. percentil (URL).

^c Infarkt myokardu = klinický průkaz ischemie myokardu a vzestup a/nebo pokles hodnot cTn.

Mezi možné příčiny poškození myokardu patří např. myokarditida, sepse, takotsubo syndrom (TTS), onemocnění srdečních chlopní, srdeční arytmie a srdeční selhání.

Dále jsou mezi AKS řazeny i tzv. specifické formy, a to TTS, který byl dříve kategorizován do ostatních forem kardiomyopatií a IM bez obstrukce koronárních tepen, tzv. MINOCA. Ten by však měl být považován pouze za pracovní diagnózu vyžadující další podrobné došetření kauzální příčiny (např. pomocí DE-CMR), která i po provedení koronarografie ($<$ 50 % stenóza velké epikardiální tepny) není zcela zřejmá⁴.

Tabulka č. 2 Univerzální definice myokardiálního poškození a infarktu myokardu³

Univerzální definice myokardiálního poškození a IM
Kritéria myokardiálního poškození
Pojem myokardiální poškození by měl být používán při zvýšení hodnoty srdečního troponinu (cTn) s alespoň jednou hodnotou nad 99. percentil (horní referenční mez, URL). Myokardiální poškození je považováno za akutní, je-li přítomen vzestup a/nebo pokles hodnoty cTn.

Kritéria akutního IM (typy 1, 2 a 3)

Pojem akutní IM by měl být používán, jestliže je přítomno myokardiální poškození s průkazem akutní myokardiální ischemie a je přítomen vzestup a/nebo pokles hodnot cTn s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil (URL) a je přítomno alespoň jedno z následujících kritérií:

- příznaky myokardiální ischemie;
- nové ischemické změny na EKG;
- vývoj patologických kmitů Q;
- nová ztráta viabilního myokardu prokázaná zobrazovacími metodami nebo nové regionální poruchy kinetiky, jejichž charakter je slučitelný s ischemickou etiologií;
- nález koronárního trombu při angiografii nebo pitvě (netýká se infarktu myokardu typu 2 a 3).

Posmrtný nález akutní aterotrombózy v tepně zásobující infarktovou oblast splňuje kritéria *IM 1. typu*.

Průkaz nerovnováhy mezi myokardiální dodávkou a potřebou kyslíku nezávislý na přítomnosti akutní aterotrombózy splňuje kritéria *IM 2. typu*.

Srdeční smrt u pacientů se symptomy odpovídajícími myokardiální ischemii a předpokládané nové ischemické změny na EKG předtím, než jsou stanoveny hodnoty cTn, či v době, kdy ještě nejsou abnormální, splňuje kritéria *IM 3. typu*.

Kritéria IM souvisejícího s výkonem na věnčitých tepnách (typy 4 a 5)

IM související s perkutánní koronární intervencí (PCI) je *infarkt typu 4a*.

IM související s koronárním bypassesem (CABG) je *infarkt typu 5*.

IM související s výkonem na věnčitých tepnách vzniklý ≤ 48 hodin od výkonu je arbitrárně definován jako vzestup hodnoty cTn $>$ pětinásobek pro *IM typu 4a* a $>$ desetinásobek 99. percentilu URL pro *IM typu 5* u pacientů s normálními výchozími hodnotami. Pacienti se zvýšenými hodnotami cTn před výkonem, u kterých jsou preprocedurální hodnoty stabilní (≤ 20 % variace) nebo klesající, musí splnit kritéria vzestupu $>$ pětinásobek či $>$ desetinásobek a výsledná hodnota musí být o > 20 % vyšší než výchozí. Dále musí být přítomno alespoň jedno z následujících kritérií:

- nové ischemické změny na EKG (týká se jen *IM typu 4a*);
- vývoj nových patologických kmitů Q;
- předpokládaná nová ztráta viabilního myokardu prokázaná zobrazovacími metodami, jejíž charakter je slučitelný s ischemickou etiologií;

- angiografické nálezy odpovídající komplikacím vzniklým během výkonu, které omezily koronární průtok, např. koronární disekce či
- uzávěr velké epikardiální tepny nebo bypass, okluze či trombóza boční větve, narušení kolaterálního průtoku či distální embolizace. Izolovaný vývoj nových patologických kmitů Q odpovídá *IM typu 4a a IM typu 5* u obou revaskularizačních výkonů, pokud jsou hodnoty cTn zvýšené a stoupají, ale nemusejí dosahovat hodnot arbitrárně stanovených pro PCI a CABG.

IM typu 4 se dále dělí na *IM podtypu 4b* při in-stent trombóze a *IM podtypu 4c* při in-stent restenóze, které oba splňují kritéria *IM typu 1*. Posmrtný nález trombu souvisejícího s revaskularizační procedurou splňuje kritéria *podtypů IM 4a* nebo *IM 4b*, pokud se jednalo o implantaci stentu.

Kritéria předchozího, němého nebo nerozpoznaného IM

Jakékoli z následujících kritérií svědčí pro diagnózu předchozího, němého nebo nerozpoznaného IM:

- Abnormální kmity Q s přítomností symptomů nebo bez přítomnosti symptomů, při vyloučení neischemických příčin.
- Ztráta viabilního myokardu prokázaná zobrazovacími metodami, jejíž charakter je slučitelný s ischemickou etiologií.
- Patologicko-anatomický nález předchozího infarktu myokardu.

V praxi je používán termín NSTEME-AKS, jedná se o pracovní diagnózu zahrnující NSTEMI i NAP. Finální diagnóza je stanovena až s výsledky laboratorních odběrů (pozitivita/negativita cTn). Je důležité si uvědomit, že pojem AKS a IM (i když spolu úzce souvisí) neznamenají totéž.

1.2 Epidemiologie

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) je v ČR i celosvětově nejčastější příčinou úmrtnosti a nemocnosti. AKS je často prvním klinickým projevem KVO.

Incidence AKS se zvyšuje s věkem. U mužů se AKS objevuje v průměru o 7-10 let dříve než u žen, ve věku do 60 let se vyskytuje třikrát až čtyřikrát častěji u mužů, ale po 75. roce věku představují ženy již většinu. Incidence NSTEMI je v posledních letech vyšší než u STEMI. NSTEMI představovaly v r. 1995 jednu třetinu všech IM, kdežto v roce 2015 již více než

polovinu. Nárůst relativní incidence NSTEMI je multifaktoriální (např. v důsledku změn diagnostických kritérií a nástupu hs-cTn).

V Evropě byl v posledních třech desetiletích zaznamenán celkový trend snižování úmrtnosti na AKS. Nedávné studie zdůraznily pokles akutní i dlouhodobé úmrtnosti po STEMI, a to souběžně s rostoucím využíváním reperfuze léčby (PCI), moderní antitrombotické léčby a sekundárně preventivních postupů. U žen lze pozorovat tendenci méně častého intervenčního/reperfuze řešení (z důvodu časového hlediska pro atypickou prezentaci symptomů) až ve 30 % případů⁵.

Epidemiologická data AKS v ČR (dle ÚZIS) v letech 2015-2017 jsou přehledně uvedena na **obr. 2**. Evropské doporučené postupy na AKS neuvádí epidemiologická data týkající se NAP. V ČR byla v r. 2017 dle dat ÚZIS incidence NAP přibližně 3,5 tisíce případů/rok⁶. Zavedení hs-cTn vedlo ke snížení incidence NAP (a vzestupu dg. NSTEMI). Dle některých autorů diagnóza NAP se zavedením hs-cTn postupně ztrácí na významu (finální dg. NSTEMI či stabilní AP)⁷. Mortalita NAP ze všech příčin po 30 dnech je dle některých studií 7-9× nižší ve srovnání s NSTEMI, po 1 roce asi 3-4× nižší. Naproti tomu budoucí riziko nefatálního IM bylo obdobné⁸. Z ostatních forem AKS je TTS diagnostikován přibližně u 1-2 % pacientů se suspektním STEMI. Prevalence MINOCA dosahuje 6-8 %¹.

1.3 Incidence a mortalita v ČR dle registrů CZECH 1-3

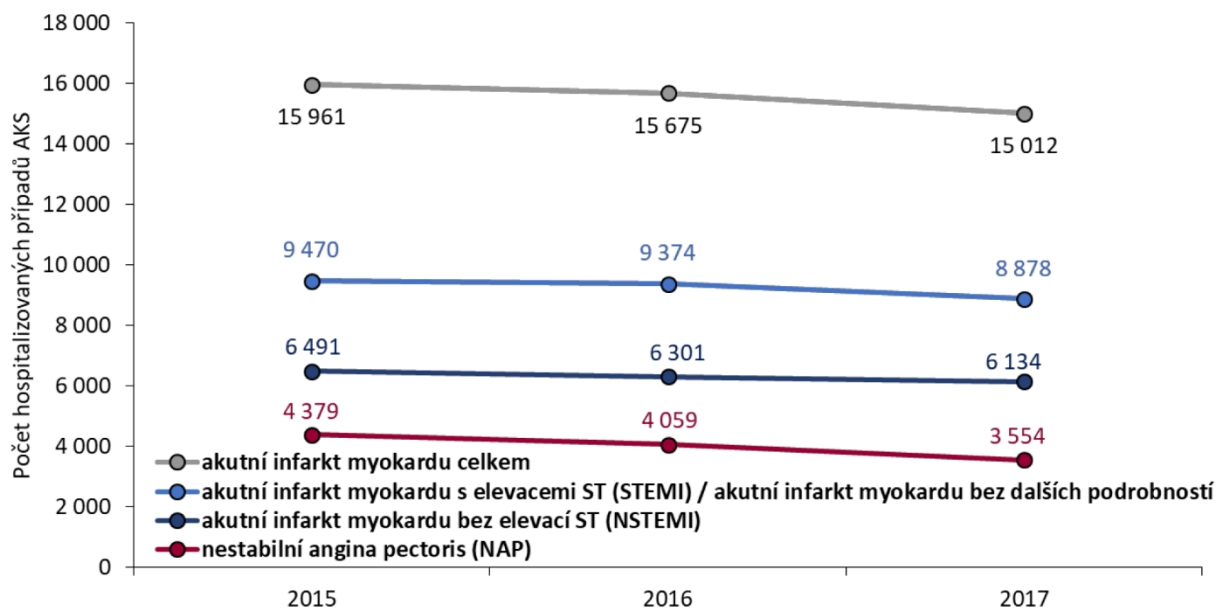
1.3.1 Incidence

Odhadovaná incidence potvrzeného AKS na počet obyvatel registrů CZECH-1 a CZECH-2, byla 3 248, respektive 2 149 případů/milion obyvatel, dle registru CZECH 3 2 250/milion obyvatel za rok a významně se tedy nezměnila. V roce 2015 v ČR bylo hospitalizováno 24 800 pacientů s AKS. Odhadovaná incidence potvrzeného IM v registrech CZECH-1 a CZECH-2 byla 1 960, respektive 1 680 případů/milion obyvatel/rok, a odhadovaná incidence STEMI byla 661, resp. 652 případů/milion obyvatel/rok^{9,10}.

1.3.2 Mortalita

Celková nemocniční mortalita v registru CZECH-1 a CZECH-2 dosáhla 4,4, resp. 4,2 %. U nemocných s non-Q-IM byla nemocniční mortalita 4,7, resp. 3,8 %, a u nemocných s Q-IM byla nemocniční mortalita 10,3, respektive 10,7 %. Nemocniční mortalita pacientů se

STEMI, u nichž byla v registrech CZECH-1 a CZECH-2 provedena PCI, činila 5,5 %, resp. 5,1 %. Nemocniční a 30denní mortalita všech pacientů se STEMI v registru CZECH-2 byla 6,1 %, respektive 7,3 %^{9,10}.



Obrázek č. 2 Počet hospitalizovaných případů AKS v letech 2015-2017⁶

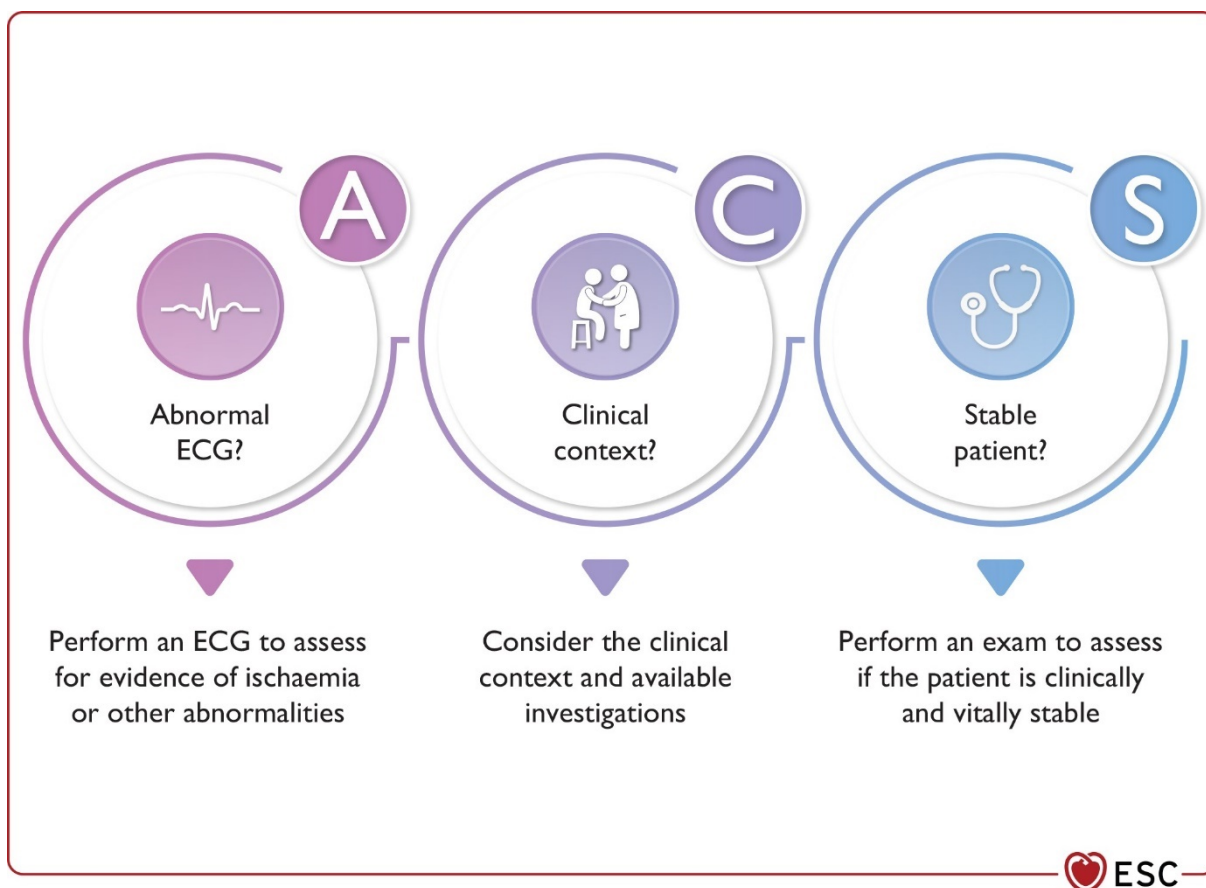
Z epidemiologické analýzy dat ÚZIS ČR v letech 2015-2017 vyplývá, že incidence STEMI klesala o něco výrazněji než incidence NSTEMI. Avšak incidence NSTEMI klesala v ČR také.

1.4 Diagnostika – iniciální triáž, klinický obraz, EKG, laboratorní a neinvazivní zobrazovací metody

1.4.1 Iniciální triáž

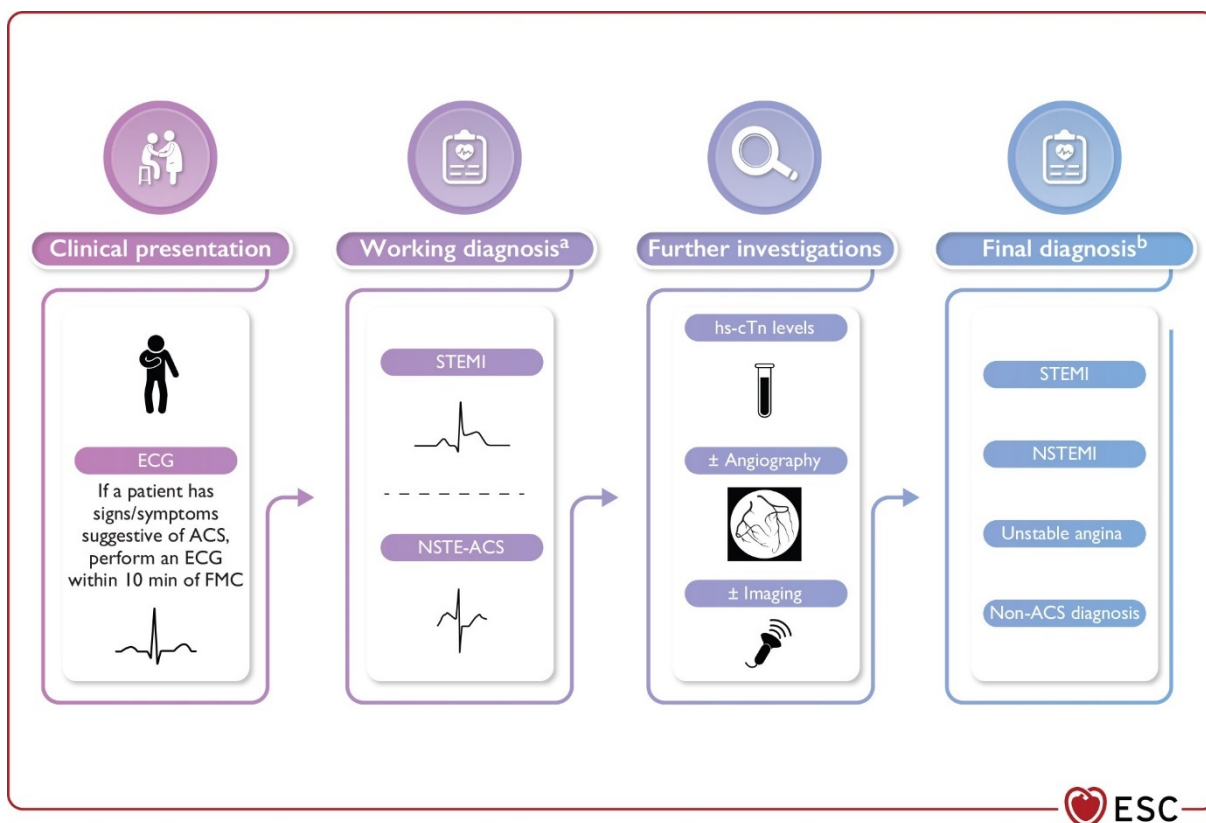
Iniciální diagnostický postup u pacientů se suspektním AKS je založen na tzv. „A.C.S. přístupu“ (**obr. 3**).

Pacienti s podezřením na AKS jsou pro účely počátečního managementu obvykle klasifikováni na základě vstupního EKG, klinického stavu a dle hodnot cTn (jakmile jsou tyto výsledky k dispozici). To umožňuje rychlou rizikovou stratifikaci pacientů a optimalizaci strategie léčby. Po akutním zaléčení a po stabilizaci stavu je však většina aspektů následné terapie již společná pro všechny pacienty s AKS, a proto je lze posuzovat v rámci společného postupu (**obr. 4**).



Obrázek č. 3 A.C.S. přístup pro iniciální evaluaci pacientů s podezřením na AKS¹

Zkratka „A“ znamená „Abnormalní EKG?“: EKG by mělo být provedeno do 10 min od FMC a posouzeno, zda nejsou patrné abnormality nebo ischemie. „C“ znamená „Clinical Context?“ (klinický kontext): je důležité zvážit klinický kontext při úvodním vyšetření pacienta a výsledky všech dostupných vyšetření. Součástí by měla být i cílená anamnéza za účelem zjištění příznaků pacienta a objasnění dalších relevantních základních informací. Zkratka „S“ znamená „Stabilní pacient?“: posouzení klinického stavu pacienta by mělo být rychlé se zhodnocením vitálních funkcí, včetně srdeční frekvence, krevního tlaku a saturace kyslíkem (pokud je to možné) a také kontrolu možných příznaků a známek kardiogenního šoku.



Obrázek č. 4 Klasifikace pacientů s podezřením na AKS: od pracovní k finální diagnóze¹
Pracovní diagnózu AKS lze na základě dostupných klinických informací a EKG nálezu klasifikovat jako STEMI nebo NSTEMI-ACS. To umožňuje počáteční zhodnocení a triáž. Finální diagnóza je založena na symptomech, EKG a hodnotě troponinu (pro určení diagnózy IM) a také na výsledcích dalších vyšetření (tj. zobrazovacích a/nebo angiografických).

1.4.2 Klinický obraz

Zhodnocení klinických příznaků je součástí iniciačního vyšetření v rámci „A.C.S.“ přístupu (**obr. 3**). AKS jsou spojeny se širokou škálou klinických projevů. Pacienti mohou být v době vyšetření bez příznaků nebo mohou mít známky pokračující ischemie. Závažnějšími projevy AKS jsou elektrická/hemodynamická nestabilita, kardiogenní šok (KŠ) či srdeční zástava. Vedoucím příznakem, který zahajuje diagnostickou a terapeutickou kaskádu u pacientů se suspekci na AKS, je akutní hrudní diskomfort popisovaný jako bolest, tlak, napětí či pálení. Tzv. ekvivalenty bolesti na hrudi zahrnují pocity dušnosti (zejména u diabetiků s periferní neuropatií), bolesti v epigastriu a v levé paži. U akutního IM se mohou vyskytovat vegetativní příznaky – nauzea, zvracení, zvýšené pocení. Existují rozdíly v klinické prezentaci u žen a mužů, kdy zejména ženy mají častější atypickou prezentaci obtíží (až 30 %).

Tabulka č. 3 Nestabilní angina pectoris a její odlišení od stabilní anginy pectoris¹¹

Nestabilní angina pectoris se může projevit třemi způsoby:
(i) klidovou AP, tzn. bolestí typické povahy a lokalizace, dostavující se v klidu a trvající delší dobu (>20 min);
(ii) nově vzniklou AP, tzn. nedávným (dva měsíce trvajícím) rozvojem středně těžké až těžké AP (stupeň II nebo III podle Canadian Cardiovascular Society) nebo
(iii) rychle se zhoršující (crescendo) AP, tzn. AP, která progresivně nabírá na závažnosti a intenzitě a objevuje se během krátké doby již při nízké prahové hodnotě.
Nově vzniklá AP je obecně považována za NAP, nicméně AP, která se poprvé objeví při těžší fyzické aktivitě a mizí v klidu, lze považovat za stabilní formu.
U nízkorizikových pacientů s NAP (po odeznění období nestability) je doporučeno použití diagnostických a prognostických algoritmů pro chronické koronární syndromy. Nízké riziko je u pacientů s NAP charakterizováno absencí rekurencí bolestí na hrudi, známek srdečního selhání, abnormalit na iniciální a následných EKG křivkách a vzestupu hodnot troponinu.

1.4.3 Diferenciální diagnostika

U neselektované populace pacientů s akutním vznikem bolestí na hrudi na urgentním příjmu lze očekávat následující prevalenci onemocnění: 5–10 % STEMI, 15–20 % NSTEMI, 10 % NAP, 15 % jiná onemocnění srdce a 50 % nekardiální choroby. NSTEMI-AKS může napodobovat několik kardiálních a nekardiálních stavů (**tab. 4**). V diferenciální diagnostice bolestí na hrudníku může pomoci stanovení tzv. předtestové a klinické pravděpodobnosti koronární nemoci, a to na základě přítomnosti rizikových faktorů KVO (ovlivnitelných i neovlivnitelných)¹¹.

V rámci diferenciální diagnostiky (a léčby) AKS je nutné brát v potaz komorbidity pacienta a odlišné patofyziologické mechanismy, které mohou vést k ovlivnění koronární perfuze a metabolických pochodů v kardiomyocytech. Akutní ischemii srdečního svalu může dále prohlubovat např. anémie, stavy vedoucí k hypotenzi s ovlivněním perfuzního tlaku ve věnčitých tepnách (např. septický šok), hypertrofie srdečního svalu (z různých příčin) zhoršením difuze kyslíku ke kardiomyocytům, či tachykardie, kdy zkrácením diastoly dochází ke snížení průtoku krve ve věnčitých tepnách (odlišnost koronárního a systémového průtoku) a zároveň k vyšším metabolickým nárokům myokardu. Vyšší nároky na metabolické potřeby

myokardu mohou být způsobeny také arteriální hypertenzí (emergentní hypertenzní stavy), a to zvýšením afterloadu levé komory (zvýšená pracovní zátěž myokardu, tzv. „wall stress“).

Tabulka č. 4 Diferenciální diagnostika u pacientů s akutní bolestí na hrudi¹²

Kardiální	Plicní	Vaskulární	Gastrointestinální	Pohybový aparát	Ostatní
Myoperikarditidy	Plicní embolie	Disekce aorty	Ezofagitida, reflux, spasmus	Muskuloskeletální poruchy	Anxieta
Kardiomyopatie ^a	(Tenzní) pneumotorax	Symptomatické aortální aneurysma	Peptický vřed, gastritida	Poranění hrudníku	Herpes zoster
Tachyarytmie	Bronchitida, pneumonie	Cévní mozková příhoda	Pankreatitida	Svalové poranění/zánět	Anémie
Akutní srdeční selhání	Pleuritida		Cholecystitida	Kostochondritida	
Hypertenzní krize				Patologie krční páteře	
Stenóza aortální chlopně					
Takotsubo syndrom					
Koronární spasmy					
Traumatické poškození srdce					

Tučně = běžné anebo důležité diagnózy. ^a Dilatační, hypertrofické a restriktivní kardiomyopatie mohou způsobit AP nebo hrudní diskomfort.

1.4.4 Elektrokardiografie

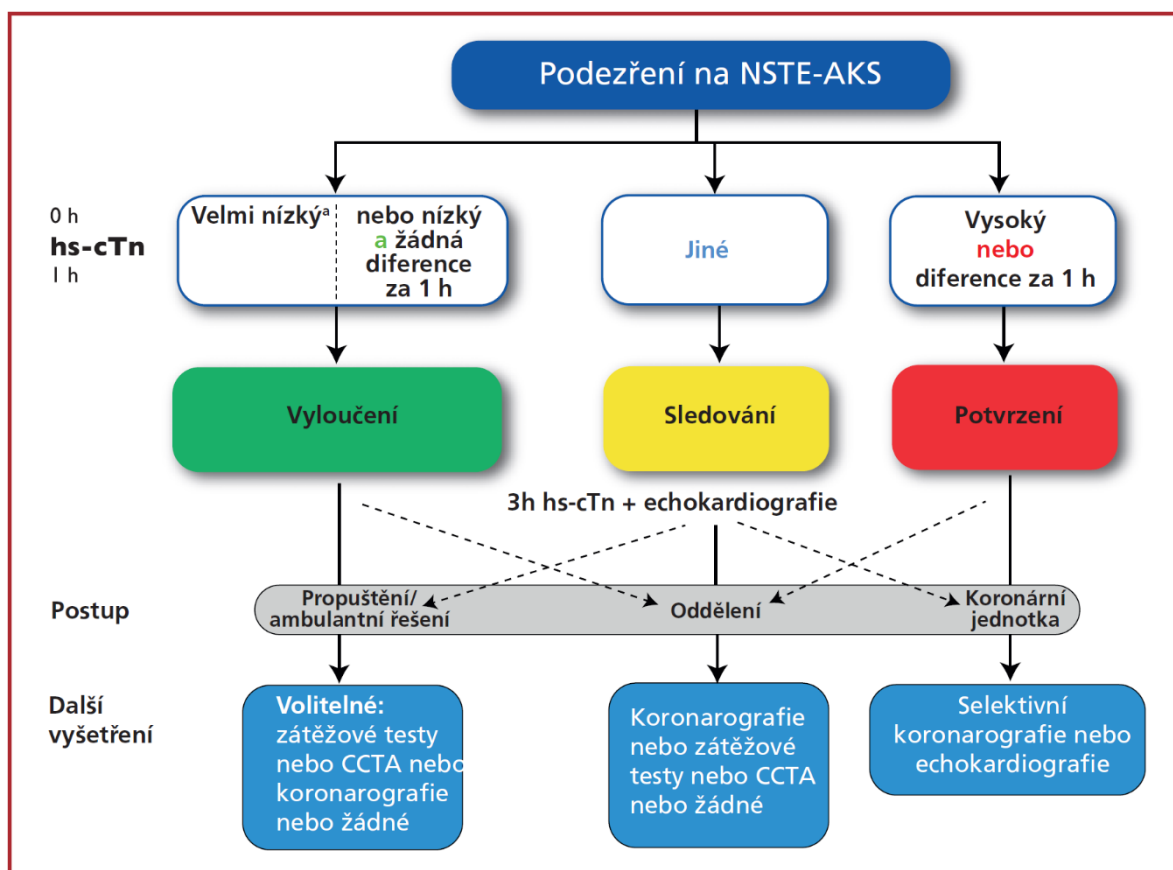
Kruciální roli v diagnostice AKS sehrává EKG, které v rámci prvního kontaktu (FMC) musí být provedeno do 10 min a na základě nálezu třídíme pacienty do 2 velkých skupin – STEMI a NSTEMI-AKS. U některých pacientů s kritickým angiografickým nálezem se však elevace úseku ST nemusí vyskytovat (kritické léze kmene levé věnčité tepny, proxim. RIA či uzávěr r. circumflexus). Proto i v rámci NSTEMI-AKS lze definovat stavy, které vyžadují okamžité provedení PCI, tedy podobný přístup jako u pacientů se STEMI¹³.

1.4.5 Laboratorní stanovení vysoce senzitivních srdečních troponinů

Po vyloučení klinických a EKG známek STEMI nebo velmi vysoce rizikového NSTEMI-ACS (kde se na výsledky biomarkerů „nečeká“ a pacient je směřován k emergentní/okamžitě invazivní PCI) hrají biomarkery komplementární roli v diagnostice, rizikové stratifikaci a léčbě pacientů s podezřením na ACS. Stanovení hodnot biomarkerů srdečního poškození (hs-cTn) je doporučováno u všech pacientů s podezřením na ACS. U pacientů s IM dochází k rychlému vzestupu hodnot hs-cTn (tj. obvykle do 1 h) po vzniku příznaků, což urychluje „rule-in“ a „rule-out“ diagnostický proces. Hodnota hs-cTn zůstává zvýšená po různě dlouhou dobu (obvykle několik dní). Obě podjednotky hs-cTn (T a I) mají srovnatelnou diagnostickou přesnost.

Rychlé algoritmy „rule-in“ a „rule-out“

K ověření dynamiky v hodnotách troponinu jsou používány hodinové a dvouhodinové algoritmy (0 h/1 h a 0 h/2 h). Nula v tomto případě neodráží začátek obtíží, ale čas prvního laboratorního odběru. Dříve používaný tříhodinový algoritmus má své uplatnění v podskupině pacientů, kteří se dostaví k vyšetření velmi brzy (např. <2 h od začátku příznaků), **obr. 5**. Tento algoritmus má však i jistá omezení a nemůže být aplikován u neselektované populace (např. s CMP či sepsí). Pacienti s jasnou symptomatologií crescendo AP či NAP by měli podstoupit další vyšetření. Hodnoty troponinů jsou pro tuto strategii odlišné u různých výrobců testovacích sad.



Obrázek č. 5 Algoritmus 0 h/1 h s použitím hs-cTn u hemodynamicky stabilních pacientů s podezřením na NSTEMI-AKS k jeho vyloučení nebo potvrzení¹³

^a Použitelné, pouze pokud je CPO >3 h, pokud není, je doporučeno další stanovení troponinu za 3 h.

1.4.6 Neinvazivní zobrazovací metody

Neinvazivní zobrazovací metody hrají u pacientů se známým nebo suspektním IM významnou roli. Informace v této kapitole se týkají pouze jejich úlohy v diagnostice a charakteristice myokardiálního poškození a IM. Tyto stavy vznikají v důsledku regionální hypoperfúze a ischemie myokardu, které vedou ke kaskádě událostí zahrnujících dysfunkci myokardu, buněčnou smrt a fibrotizaci. Důležitými zobrazovanými parametry jsou perfúze myokardu, viabilita myocytů, šíře stěn myokardu a jejich pohyb (hodnocení regionální kinetiky a globální funkce) a detekce fibrózy či jizvy myokardu pomocí posouzení kinetiky paramagnetických nebo radioopačních kontrastních látek

Běžně používané zobrazovací metody u akutního a dříve prodělaného IM jsou echokardiografie, metody nukleární medicíny (SPECT nebo PET), DE-CMR, případně

výpočetní tomografie (CT). K popisu těchto metod a jejich významu v diagnostice AKS jsou čerpány informace z příslušných doporučených postupů^{1,3,14,15}.

1.4.6.1 Echokardiografie

Transtorakální echokardiografie (TTE) je metodou, která je rutinně dostupná na odděleních urgentních příjmů. V případech diagnostické nejistoty může být TTE užitečná k identifikaci známek probíhající ischemie nebo předchozího IM. Provedení TTE by ale nemělo zdržovat transport na katetrizační sál. TTE může být rovněž užitečná k identifikaci alternativních diagnóz spojených s bolestí na hrudi (např. akutní aortální syndromy, dysfunkce/dilatace PK při plicní embolii). Všichni pacienti s hemodynamickou nestabilitou (v možném kardiogenním šoku) by měli emergentně podstoupit TTE k objasnění základní příčiny – přítomnosti dysfunkce LK či PK a k vyloučení mechanických komplikací IM.

Regionální abnormality LK indukované ischemií mohou být echokardiograficky detekovány téměř okamžitě, předpokladem je poškození >20 % šíře myokardu. Intravenózní aplikace echokontrastních látek zlepšuje vizualizaci hranic endokardu. Tkáňová dopplerovská echokardiografie nebo deformační analýza myokardu „strain imaging“ umožňují přesnou kvantifikaci globální a regionální funkce komor. Zátěžová echokardiografie pomáhá odhalit regionální abnormality pohybu stěn spojené s akutní ischemií myokardu. Použitím kontrastní látky při echokardiografii lze lépe detekovat regionální poruchy kinetiky.

1.4.6.2 Výpočetní tomografie – CT

CT je často využíváno k vyloučení alternativních (potenciálně život ohrožujících) stavů v rámci diferenciální diagnostiky AKS. Mezi tyto stavy patří zejména PE nebo disekce aorty. Obecně nemá CT vyšetření význam u pacientů s podezřením na probíhající akutní koronární okluzi, u kterých je prioritou provedení emergentní koronární angiografie (CT triple „rule-out“ protokol se rutinně neprovádí). Koronární CT angiografie (CCTA) nezlepšila klinické výsledky u pacientů s podezřením na NSTEMI-AKS a byla spojena s mírným prodloužením doby trvání hospitalizace a zvýšením nákladů na zdravotní péči. Standardní přístup využívající CCTA jako zobrazovací vyšetření první volby u pacientů s podezřením na NSTEMI-AKS se proto nedoporučuje. V určitých klinických situacích (tj. u pacientů v zóně observace, u nichž výsledky cTn a EKG zůstávají neprůkazné) však může CCTA být užitečná. Normální nález na CCTA (vylučující obstrukční i neobstrukční plát) má vysokou NPV pro vyloučení AKS. CCTA může popsat charakter aterosklerotického plátu a lépe definovat preventivní léčebnou strategii. Ve vybraných případech lze CCTA realizovat u NSTEMI-AKS s nízkým rizikem, a tím eliminovat

nutnost provedení koronarografického vyšetření. Limitace CCTA představují přítomnost tachykardie, stentů nebo rozsáhlých koronárních kalcifikací (zkreslení nálezu). Infarktem postižená část myokardu je na CT angiogramu patrná jako fokální oblast sníženého myokardiálního enhancementu, později je patrný hyperenhancement podobně jako při použití DE-CMR (viz dále).

1.4.6.3 Kontrastní magnetická rezonance srdce

Zobrazení pomocí DE-CMR umožňuje popis srdeční struktury (a funkce) a určuje tzv. tkáňovou charakteristiku (diferenciální diagnostika myokardiálního poškození). Je také využívána k hodnocení perfuze myokardu. Umožňuje přímou vizualizaci infarktových oblastí (zobrazení edému, jizvy, posouzení viability myokardu) a jejich odlišení od jiných forem poškození myokardu (např. myokarditidy, takotsubo syndromu). CMR má zvláštní význam pro stanovení finální diagnózy u pacientů s pracovní diagnózou tzv. MINOCA a představuje zlatý standard k detekci trombů v dutině LK (LKT).

CMR je možno využít k hodnocení perfuze myokardu (po farmakologické zátěži). Lze ji použít jako alternativu k CCTA u pacientů v tzv. observační zóně (po inicálním zhodnocení EKG a hs-cTn) a zejména u pacientů s pokročilým onemocněním koronárních tepen, u nichž může hodnocení perfuze myokardu a jeho viability poskytnout užitečnější informace než CCTA.

Vysoký tkáňový kontrast a rozlišení CMR umožňuje přesné zhodnocení myokardiální struktury a funkce. Paramagnetické kontrastní látky (gadolinium) jsou používány k posouzení myokardiální perfuze a ke zhodnocení nárůstu mezibuněčného prostoru v souvislosti s fibrózou.

DE-CMR umožňuje detekci i malých oblastí subendokardiálních IM (o objemu cca 1 g), detekuje přítomnost a rozsah myokardiálního edému, zánětu nebo jizvy. Lokalizace těchto změn při použití DE-CMR pomáhá odlišit ischemické a neischemické poškození myokardu. Typicky se ischemická jizva/fibróza rozléhá od subendokardu k epikardu (subendokardiální, netransmurální jizva vs. transmurální jizva). Naopak fibróza/jizva neischemické etiologie je lokalizována v epikardu, ve střední části myokardiální stěny nebo v místech inserce PK. Za kritérium viability je považováno jizvení postihující maximálně 50 % šíře stěny daného myokardiálního regionu (specifitu detekce neviabilního myokardu lze zvýšit posunutím hranice nad 75 %). Důležitým markerem remodelace levé komory je parametr extracelulárního objemu (ECV), jelikož expanze extracelulárního prostoru signalizuje přítomnost nahrazující fibrózy.

1.4.6.4 Zobrazení perfuze pomocí jednofotonové emisní počítačové tomografie

U pacientů v observační zóně, kteří jsou již několik hodin bez symptomů, lze bezpečně provést SPECT myokardu jako alternativu CCTA, a to během hospitalizace nebo krátce po propuštění. Při tomto vyšetření nejsou detekovány neobstrukční pláty (nevedou k ovlivnění zobrazované perfuze myokardu). SPECT myokardu je upřednostňován (spolu se zátěžovou echokardiografií) před zátěžovými EKG testy, a to vzhledem k větší diagnostické přesnosti a prognostické hodnotě. Radionuklidové metody (SPECT, PET) umožňují přímé zobrazení viabilních myocytů. Nejmenší detekovatelná ztráta viability odpovídá objemu cca 4 % myokardu (5 až 10 g svaloviny).

1.4.7 Použití zobrazovacích metod u akutního IM

Zobrazovací techniky u akutního IM (při pozitivitě hs-cTn) detekují abnormality pohybu stěn nebo ztrátu viability myokardu. Průkaz nové ztráty viability (při absenci neischemických příčin) podporuje diagnózu IM. Zobrazovací techniky jsou využívány pro iniciační triáž pacientů s podezřením na IM. Abnormální regionální kinetika myokardu nemusí být způsobena jen akutním IM, ale také dalšími stavy (dříve prodělaným IM, akutní ischemií, omráčením nebo hibernací myokardu). Neischemické stavy (kardiomyopatie, zánětlivá nebo infiltrativní onemocnění) mohou rovněž vést k regionální ztrátě viabilního myokardu nebo k funkčním abnormalitám. Pozitivní prediktivní hodnota zobrazovacích metod u akutního IM není vysoká, pokud není zřejmé, že se jedná o de novo nálezy nebo nejsou přítomny další známky akutního IM.

DE-CMR lze použít k posouzení rozsahu tzv. ohroženého myokardu (myocardial salvage), přítomnosti mikrovaskulární obstrukce, intramyokardiálního krvácení a k určení rozsahu IM, což má prognostický význam. U pacientů s MINOCA je DE-CMR cennou zobrazovací metodou odhalující kauzální příčiny, např. myokarditidu, TTS, IM v důsledku embolizace nebo IM se spontánní rekanalizací.

1.4.8 Komplikace infarktu myokardu

Pro účely dizertační práce je tato kapitola zaměřena zejména na poinfarktovou dysfunkci LK a její nepříznivou remodelaci. Popis mechanických a dalších komplikací IM zde není uveden.

1.4.8.1 Dysfunkce levé komory

Dysfunkce LK se vyskytuje během akutní a subakutní fáze STEMI, ale také u závažného postižení koronárních tepen u NSTEMI (např. při onemocnění více tepen či postižení kmene levé věnčité tepny). Je silným nezávislým prediktorem mortality IM. Může být dále zhoršena v přítomnosti arytmií, chlopenních vad nebo mechanických komplikací IM. Dysfunkce LK může být přechodná (omráčení myokardu) nebo trvalá (jizva) v závislosti na délce trvání ischemie a úplnosti reperfuze. V případě časně revaskularizace myokardu může dojít k následnému zlepšení funkce komor (v časovém horizontu do 30 dní). V přítomnosti jizvy (neviabilní myokard) nemusí ke zlepšení funkce dojít vůbec. U méně než 5 % pacientů s velkým transmurálním infarktem dochází k nepříznivé remodelaci s následným vznikem aneuryzmatu LK. Při dysfunkci LK může dojít k formaci LKT, zejména u pacientů s předním IM (viz samostatná kapitola 3). Remodelace LK (viz následující kapitola) je příčinou sekundární (funkční) mitrální regurgitace. Ta je způsobena laterálním a apikálním posunem papilárních svalů s tahem cípů a dilatací anulárního prstence. Častěji se jedná o pozdní komplikaci, ale může se vyskytovat i v subakutním stadiu u pacientů s rozsáhlým IM postihujícím zejména postero-laterální oblast LK (dysfunkce posteromediálního papilárního svalu).

Zlepšení funkce LK po reperfuzi je dáno přítomností tzv. „omráčeného“ nebo „hibernovaného“ myokardu.

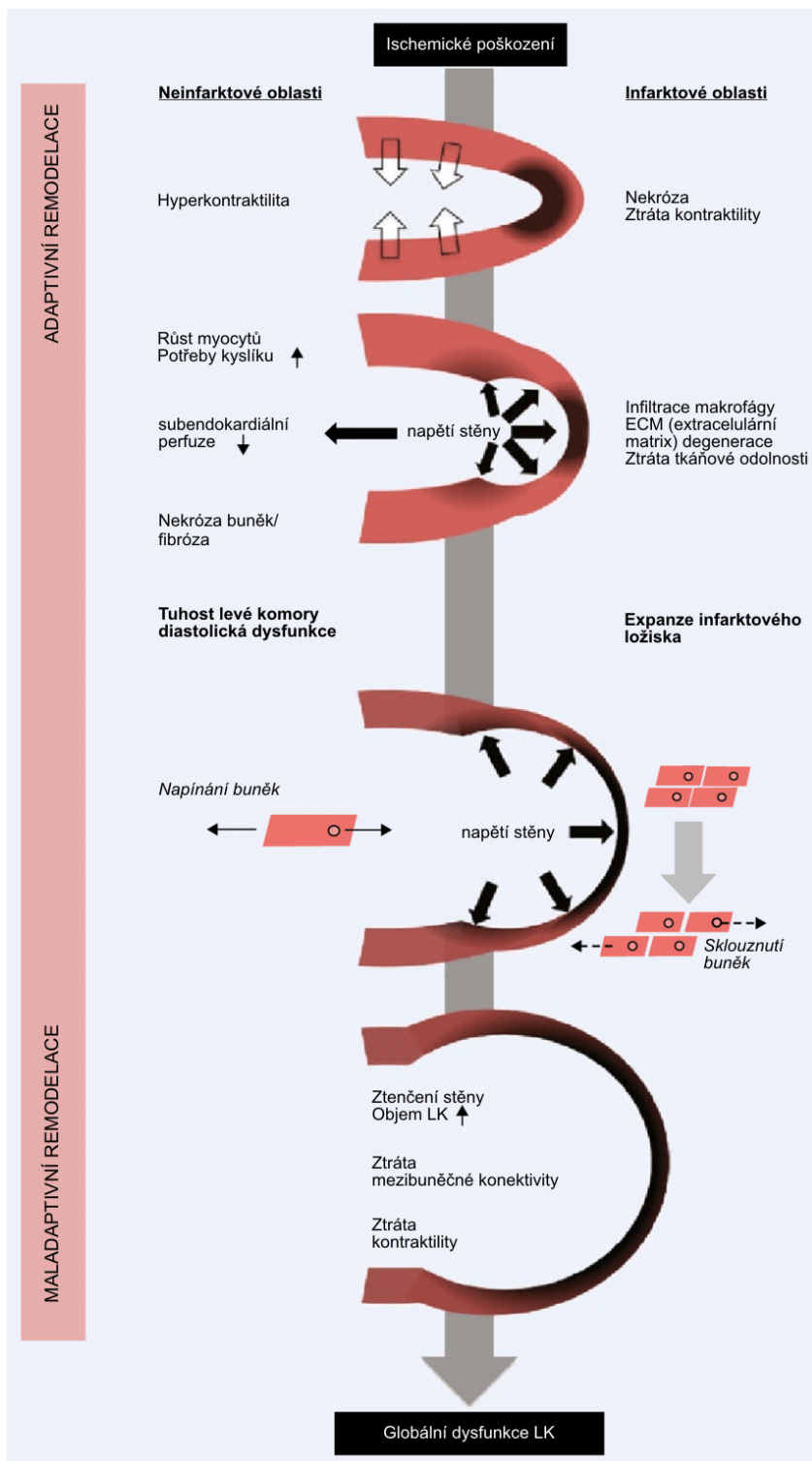
U „omráčeného“ (stunning) myokardu dochází k reverzibilní kontraktilní dysfunkci myokardu, která je vyvolána akutní ischemií, přičemž krevní zásobení se téměř zcela obnoví (reperfuze) a dochází k postupnému zlepšení metabolismu kardiomyocytů s obnovením kontraktilní funkce. Tento termín byl původně vytvořen k popisu laboratorní situace při pokusech na psech¹⁶⁻¹⁸. Úplný uzávěr koronární tepny po dobu 5-15 minut vedl k abnormalitám v pohybu stěn LK, které přetrvávaly i několik dní navzdory rychlé reperfuzi.

„Hibernace“ myokardu se používá k označení chronické kontraktilní dysfunkce myokardu v důsledku ischemie, kdy je za klidových podmínek snížen průtok krve koronárním řečištěm, což neumožňuje zachování energeticky náročné kontraktilní funkce. Ischemií zasažené kardiomyocyty však zůstávají viabilní. Kontraktilní funkci postiženého myokardu lze částečně nebo dokonce zcela obnovit zlepšením koronárního průtoku (pomocí PCI/CABG) nebo snížením nároků myokardu na kyslík (např. adekvátní terapií arteriální hypertenze)¹⁹.

1.4.8.2 Nepříznivá remodelace levé komory po IM

Mezinárodní fórum pro srdeční remodelaci definovalo srdeční remodelaci jako změnu v expresi genomu, která vede k molekulárním, buněčným a intersticiálním změnám, jež se klinicky manifestují změnou ve velikosti, tvaru a funkci srdce v reakci na srdeční zátěž nebo poškození²⁰. Srdeční remodelace shrnuje proces anatomických, molekulárních a funkčních změn po srdečním infarktu. Může představovat adaptivní proces umožňující zachování funkce srdce při působení stresorů, např. při dlouhodobé námaze (atletické srdce) nebo při objemové expanzi (těhotenství). Pokud však působení stresoru není přechodné, dochází pak k maladaptivnímu (nepříznivému) procesu se zhoršením srdeční funkce. Ukazatele přechodu od adaptivní k maladaptivní remodelaci nejsou známy a časový průběh se může značně lišit v závislosti na základní příčině poškození myokardu a intenzitě stresoru. Maladaptivní remodelace také představuje konečnou cestu všech příčin srdečního selhání. Zde je popisována remodelace u IM. Remodelace je iniciována jedním nebo několika sériovými ischemickými poškozeními. Ztráta kontraktility v infarktové oblasti zvyšuje reziduální objem a diastolické napětí stěn. Dochází ke kompenzatorní hyperkontraktilitě neinfarktových oblastí s cílem zachování srdečního výdeje. Výsledná interakce mezi hypokinetickým a hyperkinetickým myokardem vede k redistribuci intrakavitálního napětí stěny LK (wall stress). Hrot LK je vzhledem k anatomii koronárních tepen nejvíce predisponován k postižení akutní ischemií. Napětí stěny se zvyšuje směrem od báze k hrotu (**obr. 6**). Infiltrace zánětlivých buněk navíc přispívá ke ztenčení a dilataci stěny, dokud není kolagen typu III nahrazen vyztuženým kolagenem typu I a nedojde k dokončení tvorby jizvy. V hraniční zóně mezi jizvou a hyperkontraktilním myokardem dochází v důsledku zvýšeného napětí ve stěně k degradaci intersticiálního matrixu se ztrátou kontinuity tkáňových vrstev, což vede k tzv. buněčnému sklouznutí (cell slippage). Důsledkem je expanze infarktu se ztenčením stěny myokardu. Neinfarktová oblast je proto progresivně více zatěžována k zajištění dostatečného srdečního výdeje. Vzhledem k tomu, že kardiomyocyty jsou „terminálně diferencované“, adaptivní odpovědí je růst do délky, nikoliv však proliferace. Dochází tedy k excentrické hypertrofii a zvětšení dutiny LK. Zvětšený průměr komory zvyšuje napětí stěny podle Laplaceova zákona. To vede k narušení subendokardiální perfuze s následným odumíráním myocytů s nahrazující fibrózou. Zvýšení tuhosti komory a diastolická dysfunkce jsou funkčním korelátorem. Zvýšená cévní rezistence při koincidenci s periferní arteriosklerózou může tento proces urychlit. Zvýšené napětí stěny a zvýšený obrat extracelulární matrix vede ke ztrátě mezibuněčných spojů u vedle sebe umístěných sklouzávajících myocytů. To rezultuje ke ztenčování stěny a další dilataci LK. Když v tomto

„začarovaném kruhu“ převládne zvětšení komor nad hypertrofií, a zvýší se tedy poměr poloměru LK vůči šíři stěny LK (radius wall-thickness ratio), spustí se sestupná spirála progresu srdečního selhání^{20,21}.



Obrázek č. 6 Schématické znázornění nežádoucí remodelace LK po IM²¹

IM představuje významný trigger srdeční remodelace, která probíhá různými procesy v odlišných oblastech komory: infarktové, neinfarktové a v hraniční zóně.

1.5 Terapie – základní přehled

V této kapitole bude blíže popsána reperfuční léčba u AKS, zejména strategie primární PCI a dále možnosti antitrombotické terapie po IM. Možnosti dlouhodobé terapie po IM zde nejsou uvedeny.

Terapie IM zahrnuje různé fáze: přednemocniční, terapii během hospitalizace (v akutní fázi) a následnou dlouhodobou terapii po IM (farmakologické i nefarmakologické postupy, léčba symptomatická a prognostická, sekundární prevence rizikových faktorů KVO a režimová opatření). Zvláštní terapeutické postupy vyžadují jednotlivé komplikace IM.

S ohledem na omezenou životnost kardiomyocytů po okluzi přívodné tepny, kdy nekróza postupuje od endokardu k epikardu a za cca 4-6 hod postihuje celou šíři stěny (transmurální postižení), je nejdůležitější co nejrychlejší zprůchodnění této tepny (IRA, infarct related artery). Vzhledem k rozsáhlé síti PCI center v ČR je v naprosté většině případů dodržen časový limit (<120 min) od stanovení dg. k provedení PCI (zahrnuje i dobu transportu do PCI centra, která by neměla překročit 90 min) a proto reperfuční strategie založená na fibrinolýze ustupuje do pozadí zájmu. V terapii STEMI se volí tzv. strategie primární PCI, tj. emergentní koronarografie se zavedením vodiče do IRA, se snahou o co nejčasnější zprůchodnění koronární tepny, a to intervenční či méně často operační cestou (akutní CABG). Terapie v přednemocniční fázi u STEMI je založena na zmírnění projevů ischemie a bolestí (podávání nitrátu při absenci hypotenze, opioidů, terapii kyslíkem při saturaci O₂ pod 90 %) a na předlčení antitrombotiky. U pacientů s pracovní diagnózou STEMI podstupujících primární PCI bez známek akutního srdečního selhání, se systolickým krevním tlakem (SBP) >120 mmHg a bez dalších kontraindikací se může zvážit podání i.v. betablokátorů (nejlépe metoprololu)¹.

U NSTEMI-AKS je timing provedení koronarografického vyšetření podmíněn známkami trvajícím ischemie a dále rizikovými kategoriemi, které jsou uvedeny na **obr. 7**.

Rozlišujeme strategie:

- okamžitě invazivní (do 2 hodin) s emergentním provedením koronarografie a s PCI/CABG na IRA, pokud je indikována;
- časně invazivní strategii do 24 h od dg. AKS a s PCI/CABG na IRA, pokud je indikována;
- invazivní strategii během hospitalizace (inpatient) u pacientů s NSTEMI-AKS s kritérii vysokého rizika nebo s vysokým stupněm suspekce na NAP;

- selektivně invazivní přístup u pacientů bez přítomnosti kritérií vysokého rizika, bez suspekce na NAP, s provedením koronární angiografie ± PCI/CABG na základě klinického zhodnocení a/nebo neinvazivního došetření.

U STEMI (a jeho ekvivalentů) jsou k reperfuční terapii indikováni všichni pacienti se symptomy ischemie přetrvávajícími po dobu ≤ 12 h. U pacientů s časovým intervalem od nástupu symptomů >12 h je indikována primární PCI při probíhajících symptomech ischemie, hemodynamické nestabilitě nebo při život ohrožujících arytmiích. Rutinní primární PCI by měla být zvážena také u pacientů dopravených k ošetření později (12–48 h) od vzniku symptomů. U asymptomatických pacientů není indikováno rutinní provedení PCI uzavřené IRA >48 h od vzniku STEMI. Časné provedení angiografického vyšetření (do 24 h) je doporučeno také po úplném vymizení symptomů a kompletním ústupu ST elevací, ať už spontánně nebo po podání nitroglycerinu (pokud však nedochází k recidivě symptomů nebo elevaci úseku ST, kde je vyžadován emergentní přístup).

1.5.1 Léčba akutní fáze u pacientů s AKS – shrnutí

Zahrnuje výběr invazivní strategie a reperfuční léčby:

V závislosti na počátečním hodnocení EKG, klinickém kontextu a hemodynamické stabilitě by pacienti s podezřením na AKS měli být klasifikováni následovně:

(i) Pacienti s pracovní diagnózou STEMI (**obr. 8**). Tito pacienti by měli být trižováni k okamžité reperfuční léčbě (tj. strategie primární PCI nebo fibrinolýza, pokud primární PCI není možné realizovat do 120 min od stanovení diagnózy).

(ii) Pacienti s pracovní diagnózou NSTEMI-AKS (**obr. 7**). U těchto pacientů je třeba provést třídění:

- Okamžitá invazivní strategie v případě, že se vyskytne jakýkoliv velmi vysoce rizikový znak.
- Časná invazivní strategie (tj. do 24 hodin), pokud jsou přítomny jakékoliv vysoce rizikové znaky.
- Selektivně invazivní přístup u pacientů bez přítomnosti kritérií vysokého rizika.

1.5.2 Antitrombotická léčba u pacientů s indikací k primární perkutánní koronární intervenci a možnosti dlouhodobé terapie

1.5.2.1 Antiagregancia

Pacienti podstupující primární PCI jsou indikováni k duální protidestičkové léčbě (dual antiplatelet therapy, DAPT). Jedná se o kombinaci kyseliny acetylsalicylové (ASA) a inhibitoru P2Y₁₂ receptoru. Při suspektní diagnóze STEMI či NSTEMI se podávají v nasycovacích dávkách (LD, loading dose). ASA lze podávat perorálně (p.o.) ideálně v dávce 150–300 mg nebo intravenózně (i.v.) v dávce 75–250 mg dle doporučených postupů ESC 2023¹. Nicméně vyšší účinnosti na inaktivaci krevních destiček může být dosaženo při i.v. dávce 250 nebo 500 mg²². V případech nejasné diagnózy IM je však třeba zvážit odložení podání LD inhibitoru P2Y₁₂ až do doby, kdy je známa koronární anatomie.

Mezi preferované inhibitory P2Y₁₂ (někdy nazývané „potentní“) patří prasugrel (60 mg LD a 10 mg udržovací dávka jednou denně p.o.) nebo ticagrelor (180 mg p.o. LD a 90 mg udržovací dávka dvakrát denně). Prasugrel je kontraindikován u pacientů po předchozí CMP/TIA a jeho použití obecně není doporučováno u pacientů ve věku ≥ 75 let nebo u pacientů s nižší tělesnou hmotností (<60 kg). Pokud je u těchto pacientů prasugrel použit, je doporučeno podávat nižší dávku (5 mg). Ani prasugrel, ani ticagrelor nelze podávat pacientům po předchozí krvácivé CMP, pacientům užívajícím perorální antikoagulantia, ani pacientům se středně závažným až závažným onemocněním jater.

Pokud není k dispozici ani jedno z výše uvedených léčiv (nebo pokud jsou kontraindikována), je podáván clopidogrel v LD 600 mg p.o. s udržovací dávkou 75 mg denně.

Cangrelor je účinný i.v. reverzibilní inhibitor P2Y₁₂ receptoru s rychlým nástupem a odezněním účinku; jeho použití lze zvážit u pacientů, kteří v době PCI nejsou předléceni perorálními inhibitory P2Y₁₂ nebo u pacientů neschopných p.o. užití léčiv (bolus 30 mcg/kg i.v. následovaný kontinuální infuzí 4 mcg/kg/min po dobu nejméně 2 h nebo po dobu trvání PCI procedury, pokud trvá déle než 2 hodiny).

Rutinní podávání inhibitorů GP IIb/IIIa při primární PCI není indikováno (eptifibatid, tirofiban).

Délka DAPT po IM je zpravidla 12 měsíců s možností úpravy délky terapie dle poměru rizika krvácení a ischemických komplikací (skórovací systémy – PRECISE-DAPT, ARC-HBR).

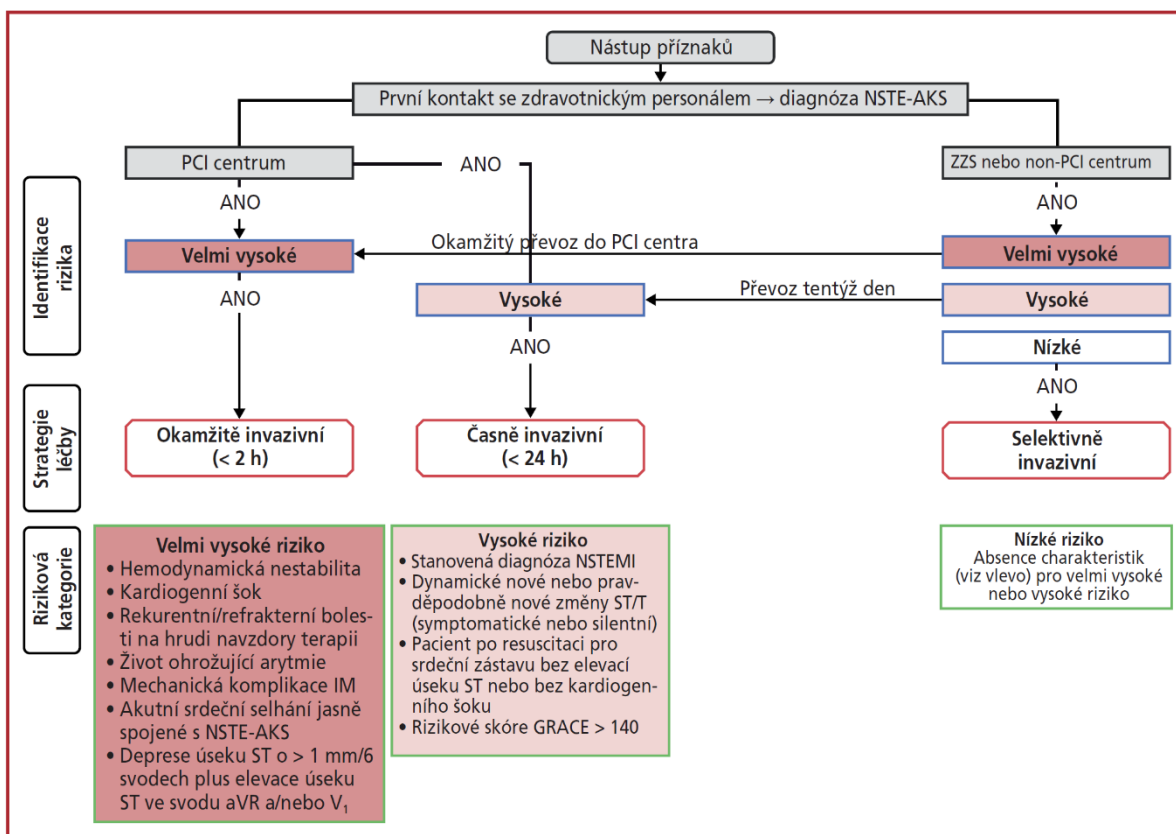
1.5.2.2 Antikoagulační terapie

Mezi antikoagulační léčiva používaná při primární PCI patří nefracionovaný heparin (unfractionated heparin, UFH), enoxaparin a bivalirudin. Při dávkování UFH je třeba se řídit standardními doporučeními pro PCI (tzn. iniciační bolus 70–100 IU/kg, v případě předchozího užívání NOAC 60 IU/kg). Na základě výsledků randomizované studie ATOLL porovnávající i.v. bolus enoxaparinu 0,5 mg/kg s UFH by při STEMI mělo být zváženo podání enoxaparinu²³.

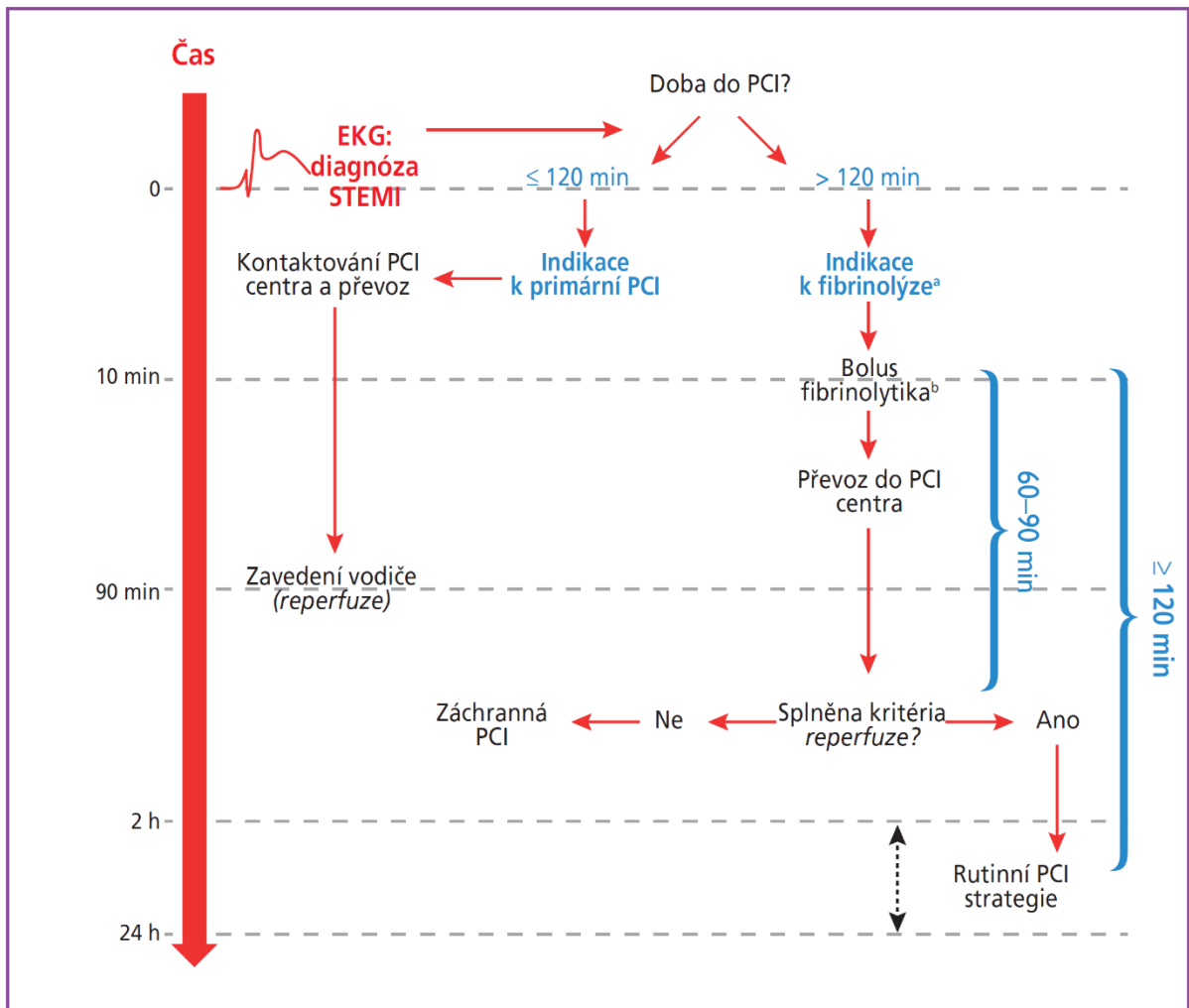
Podání bivalirudinu je doporučeno u pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií; jeho podání by mělo být zváženo především u pacientů se STEMI a vysokým rizikem krvácení. Rutinní postprocedurální antikoagulační léčba po primární PCI není indikována (jak u NSTEMI, tak u STEMI). U pacientů s NSTEMI, u kterých je plánována PCI (okamžitě invazivní či časně invazivní přístup) je doporučeno podání UFH. Enoxaparin by měl být považován za alternativu podávání UFH²⁴. Skupině pacientů, u kterých není předpoklad provedení koronarografie do 24 hod (hemodynamicky stabilní, bez známek pokračující ischemie), je doporučeno podat fondaparinux (s bolusem UFH při PCI) preferenčně před enoxaparinem (studie OASIS-5)²⁵. Podání enoxaparinu by mělo být zváženo, pokud není fondaparinux dostupný.

1.5.3 Antitrombotická terapie u pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační terapii

U pacientů vyžadujících dlouhodobou antikoagulační terapii je schéma antitrombotické léčby založeno na minimalizaci délky triple terapie (ASA + antikoagulace + clopidogrel) na dobu 1 týdne (při vysokém riziku ischemických příhod maximálně 1 měsíce) s cílem redukce krvácivých komplikací. Mezi stavy, u kterých je vyžadována antikoagulační terapie, patří fibrilace síní s CHA₂DS₂-VASc skóre ≥ 1 u mužů a ≥ 2 u žen, recentně prodělaná nebo rekurentní neprovokovaná hluboká žilní trombóza (HŽT) či PE, přítomnost mechanické srdeční chlopně či LKT. Pacienti jsou léčeni nejčastěji po dobu 12 měsíců (při vysokém riziku krvácení je možné zkrácení doby léčby na 6 měsíců) tzv. duální antitrombotickou terapií, DAT (OAC+clopidogrel). Po roce je indikována pouze monoterapie OAC. Potentní inhibitory nejsou v této indikaci doporučovány pro zvýšené riziko krvácivých příhod. V této indikaci je preferováno podávání NOAC (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran). Antagonisté vitamínu K mají své místo u stavů, kde jsou NOAC kontraindikována, tedy u pacientů s tzv. valvulární fibrilací síní (přítomnost středně významné až významné mitrální stenózy nebo mechanické chlopně) a u antifosfolipidového syndromu. Cílové INR je 2-2,5.



Obrázek č. 7 Selekcce pacientů s AKS bez elevací úseku ST, volba strategie léčby a její časování dle iniciální stratifikace¹²



Obrázek č. 8 Maximální cílové časové intervaly v rámci dané reperfuční strategie u pacientů, kteří jsou iničiálně vyšetřeni záchrannou službou nebo v nemocnici bez možnosti provedení PCI¹⁵

Stanovení dg. STEMI je považováno za čas 0 na časové ose. Cílové časové intervaly od stanovení dg. STEMI představují maximální povolenou dobu pro provedení specifické intervence. ^a Pokud je fibrinolyza kontraindikována, je indikována primární PCI bez ohledu na dobu do provedení PCI. ^b Maximální cílové zpoždění od stanovení dg. STEMI do podání bolusu fibrinolytika je 10 minut. Bolus fibrinolytika by nicméně měl být aplikován co nejdříve po stanovení dg. STEMI (po vyloučení kontraindikací).

2 Ischemická cévní mozková příhoda a silentní mozkové infarkty

2.1 Obecný úvod do problematiky

V této kapitole bude uvedeno základní rozdělení CMP, MR diagnostika ischemické CMP (iCMP) a problematika tzv. klinicky silentních (subklinických / dříve prodělaných) mozkových infarktů. Primárně a sekundárně preventivní postupy ani terapeutické možnosti (intravenózní trombolýza, mechanická trombektomie) zde nebudou detailně diskutovány.

2.2 Definice a základní rozdělení

CMP představují zásadní celosvětový medicínský a ekonomický problém. Jedná se o devastující onemocnění s vysokou mortalitou a následnou morbiditou.

CMP (detailní definice uvedena v **tab. 5**) je široce definována jako akutní onemocnění mozku způsobené poruchou cévního zásobení. Rozlišujeme ischemickou CMP (85-90 % CMP), která je způsobena buď onemocněním velkých tepen, kardioembolizací, nebo onemocněním malých tepen. Dále hemoragickou CMP (10-15 % CMP) zahrnující intracerebrální hemoragii (85 % hemoragických CMP) při krvácení z menších penetrujících tepen v důsledku arteriální hypertenze, koagulopatie či vaskulopatie, a subarachnoidální krvácení (15 % hemoragických CMP) v důsledku krvácení z aneurysmat větších mozkových tepen, AV malformací. Další skupinou jsou CMP bez zjevné vyvolávající příčiny (kryptogenní CMP), představující až třetinu případů. Poslední kategorií jsou CMP způsobené trombózou mozkových splavů nebo žil (méně než 0,5 % CMP).

Samotná iCMP (mozkový infarkt) je definována jako akutní neurologická dysfunkce způsobená fokální ischemií mozku²⁶.

Tabulka č. 5 Definice cévní mozkové příhody dle AHA/ASA²⁷

Pojem „cévní mozková příhoda“ je používán v širokém slova smyslu a zahrnuje všechny následující stavy (zde uvedeny pouze iCMP):

Definice infarktu CNS: Infarkt CNS je odumření mozkových, míšních nebo sítnicových buněk následkem ischemie na podkladě patologické nebo klinické evidence.

1. patologická evidence-zobrazovacím (CT, MR) nebo jiným objektivním průkazem mozkového, míšního nebo sítnicového ložiskového ischemického poškození v definované cévní distribuci nebo

2. klinická evidence mozkového, míšního nebo sítnicového ložiskového ischemického poškození na základě příznaků přetrvávajících ≥ 24 hodin nebo do úmrtí, pokud jsou vyloučeny jiné příčiny. Poznámka: Infarkt CNS zahrnuje i hemoragické infarkty.

Definice ischemické cévní mozkové příhody: akutní neurologická dysfunkce způsobená ložiskovým mozkovým, míšním nebo sítnicovým infarktem.

Definice silentního infarktu CNS: Zobrazovací nebo neuropatologická evidence infarktu CNS bez anamnézy akutní neurologické dysfunkce, kterou by bylo možné dát do souvislosti s touto lézí.

Podrobnější dělení CMP podle příčiny je uvedeno např. v klasifikacích SSS-TOAST, ASCO, CCS a v jiných). Existuje mnoho dalších klasifikačních hledisek CMP, a to např. dle syndromů při postižení daného tepenného povodí a podle velikosti a umístění ložiska. Tato klasifikační schémata jsou vzhledem k rozsáhlosti nad rámec této práce.

2.2.1 Terminologie užívaná v souvislosti s cévními mozkovými příhodami – TIA, RIND, kryptogenní CMP, ESUS, „wake-up stroke“

TIA je označení pro stav, který má stejnou etiologii jako CMP, avšak klinické symptomy neurologické dysfunkce typicky trvají <1 h, maximálně do 24 h. Zároveň je požadován negativní nález na zobrazovacích metodách (není průkaz akutního infarktu CNS). Až 36 % pacientů po TIA v budoucnu prodělá iCMP. Největší riziko je v prvních 48 hodinách, CMP po TIA nebývají zpravidla malého rozsahu, 1 z 5 je fatální, jedná se tedy o emergentní stav²⁸.

Reverzibilní ischemický neurologický deficit (RIND) je označení stavu, kdy neurologický deficit trvá déle než 24 hodin, ale méně než 1 týden. Příčina regrese deficitu není zcela jasná, i zde může být vyvinuté ischemické ložisko na zobrazovacích metodách mozku.

Může se jednat o následek posunu embolu do distálnějšího úseku tepny a/nebo o rozdílnou individuální vnímavost pacienta (přítomnost kolaterálního oběhu, plasticita mozku).

Kryptogenní CMP je diagnóza stanovená per exclusionem bez identifikovatelné intrakardiální trombózy nebo arteriálního zdroje embolizace a bez nálezu onemocnění mozkových tepen. Jinými slovy se jedná o popis stavu, kdy není zjevný zdroj kardioembolizace a není přítomno aterosklerotické postižení velkých tepen (zúžení nad 50 %) či jejich uzávěr. Vyskytuje se až u 50 % pacientů mladších 55 let a zhruba u 25 % jedinců s CMP všech věkových kategorií. Zdá se, že s přesnějšími diagnostickými metodami se však incidence v posledních letech snižuje.

Embolický iktus z neurčeného zdroje (embolic stroke of undetermined source, ESUS) je nově vymezenou podskupinou kryptogenní CMP. ESUS je definován jako nelakunární mozková ischemie bez proximální arteriální stenózy a bez významného zdroje kardioembolizace indikovaného k antikoagulační léčbě. ESUS představují 80-90 % kryptogenních iCMP a přibližně jednu ze šesti iCMP. Kritéria pro diagnózu ESUS jsou podrobně popsána v **tab. 6**. Pacienti s iCMP splňující kritéria pro ESUS jsou ve srovnání s pacienty s ostatními podtypy iCMP relativně mladší a mají tendenci k výskytu CMP menšího rozsahu odpovídajícím drobným emboliím. Frekvence recidiv CMP je u těchto pacientů značná (>4 % ročně), a to i během protidestičkové léčby (většina pacientů)^{29,30}.

Tzv. CMP beze svědků či po probuzení („wake-up stroke“) je označení pro CMP, u kterých není znám časový údaj o začátku obtíží (nebo je nepřesný). Stanovení přesného časového hlediska je klíčové k určení strategie rekanalizační terapie. U těchto pacientů je zpravidla nutné doplnění specifických zobrazovacích metod k odlišení tzv. penumbry (označení pro edém mozkové tkáně a potenciálně revaskularizací zachrannitelnou část mozku) a již nekrotické tkáně pomocí perfuzní CT mozku či MR mozku se sekvencemi FLAIR a DWI (pozn.: stejný postup je uplatňován i u pacientů s trváním příznaků 6-24 h). „Wake-up stroke“ představuje 20-30 % všech iCMP³¹.

Tabulka č. 6 Diagnostická kritéria ESUS³⁰

Kritéria ^a
• CMP detekovaná pomocí CT nebo MR, která není lakunární ^b
• Absence extrakraniální nebo intrakraniální aterosklerózy způsobující $\geq 50\%$ lumenální stenózu v tepnách zásobujících oblast ischemie
• Nepřítomnost velkého rizikového zdroje embolizace ^c
• Nebyla zjištěna žádná jiná specifická příčina CMP (např. arteritida, disekce, migréna/vasospasmus, nesprávné užívání léků).

^a Vyžaduje minimální diagnostické zhodnocení.

^b Je definován jako subkortikální infarkt o velikosti $\leq 1,5$ cm ($\leq 2,0$ cm na MR difuzních obrazech) v povodí malých penetrujících mozkových tepen; vizualizace pomocí CT obvykle vyžaduje pozdější zobrazení $>24-48$ h po vzniku CMP.

^c Přítomnost FS/FLS, intrakardiálního trombu, protetické srdeční chlopně, myxomu síní nebo jiného srdečního tumoru, mitrální stenózy, nedávného (<4 týdny) IM, EF LK $<30\%$, chlopenní vegetace nebo infekční endokarditidy.

2.3 Epidemiologie

Před více než dvaceti lety byly CMP považovány za neléčitelná onemocnění. V posledních letech, především díky rozvoji rekanalizační léčby a preventivních strategií, došlo k výraznému posunu ve výsledcích péče o pacienty s ischemickými i hemoragickými CMP. V roce 1995, kdy byla vydána první publikace potvrzující intravenózní trombolýzu jako účinnou léčbu, byly cévní nemoci mozku příčinou úmrtí 18 139 obyvatel ČR. V roce 2016, kdy v ČR již pátým rokem existovala fungující síť iktových center a rekanalizační léčba byla standardem, zemřelo na cévní nemoci mozku 8 795 osob, což je pokles o 48,5 % za 20 let. Dlouhodobě se jednalo o třetí nejčastější příčinu úmrtí v ČR (po ICHS a onkologických onemocněních). Od roku 2018 se jedná o 4. nejčastější příčinu (nově až po onemocněních dýchací soustavy). V roce 2020 zemřelo na CMP 7 552 osob, což signalizuje další pokles, který může souviset s důslednějšími primárně a sekundárně preventivními opatřeními³². Procentuální zastoupení jednotlivých příčin iCMP je přehledně uvedeno v **tab. 7**. Nejčastější příčinou iCMP je kardioembolizace do CNS³³. Druhým nejčastějším etiologickým podtypem jsou iCMP neurčené etiologie (kryptogenní CMP), výskyt však za poslední roky díky rozvoji a dostupnosti vyšetřovacích metod významně poklesl. Mezi další příčiny iCMP (podle TOAST klasifikace)

řadíme (sestupně dle incidence) mikroangiopatie, makroangiopatie a jiné určené příčiny. Nejčastější příčinou kardioembolické iCMP je FS (20-30 %). Mezi další možné vysoce rizikové zdroje kardioembolizace podle klasifikace SSS-TOAST patří dilatační kardiomyopatie, symptomatické srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory <30 %, onemocnění a náhrady chlopní, trombus v LS, ale také LKT, infekční endokarditida, recentní IM, myxom v LS a papilární fibroelastom. Pacienti s FS mají až pětkrát vyšší riziko iCMP a dvakrát vyšší riziko úmrtí, nezávisle na ostatních faktorech. Kardioembolické iCMP spojené s FS způsobují těžší neurologický deficit, mají vyšší riziko recidivy a vyšší mortalitu než iCMP nekardioembolické etiologie³⁴.

Tabulka č. 7 Epidemiologická data týkající se ischemické CMP³⁴

Typ CMP (procentuální zastoupení)	Ischemická (88 %), Hemoragická (12 %), venózní syndromy (<1 %) všech CMP
Incidence iCMP v ČR	211 případů na 100 000 obyvatel za rok
Prevalence iCMP v ČR	Je odhadována na 240 000 případů
Etiologie iCMP dle TOAST klasifikace	Procentuální zastoupení
Kardioembolická iCMP	18-47 % V ČR dle studie History 43-46 % ³³
Neurčená etiologie iCMP	Přibližně 25 %
Onemocnění malých cév (lakunární CMP)	14-28 %
Onemocnění velkých cév	14-15 %
Jiné určené příčiny	1-6 %

2.4 Diagnostika ischemické CMP

Diagnóza iCMP může být:

- 1) stanovena na základě klinického nálezu nebo zobrazení mozku pomocí CT či MR, jsou vyžadovány tyto podmínky:
 - a) přítomnost rychle rozvinutých klinických příznaků ložiskového postižení mozku trvajících déle než 24 h nebo úmrtí, a

b) zobrazovací, klinické či laboratorní nálezy zároveň nesvědčí pro jinou příčinu náhle vzniklého neurologického deficitu.

2) Ischemická CMP je určena buď přetrvávajícími klinickými příznaky (i bez průkazu ischemie na zobrazovacím vyšetření mozku), nebo pozitivním nálezem při zobrazovacím vyšetření mozku (i po odeznění neurologických příznaků)²⁶. V rámci prvního kontaktu je u pacientů s náhle vzniklým neurologickým deficitem důležitá identifikace tzv. triáží pozitivního pacienta (**tab. 8**), který musí být (pokud k těmto příznakům došlo v posledních 24 h, včetně již odeznělých příznaků u pacientů s TIA – časové hledisko) neodkladně hospitalizován na specializovaném pracovišti (iktová centra, komplexní cerebrovaskulární centra). Pro triáž pozitivitu musí pacient splnit jedno ze tří hlavních kritérií nebo dvě z osmi vedlejších (klinické hledisko), která doplňují příznaky typické zejména pro kmenové ischemie a subarachnoidální krvácení. Všeobecně však není chybou považovat jakýkoliv náhle vzniklý neurologický deficit za CMP. S vysokou pravděpodobností se stejně jedná o život ohrožující stav, ať už je etiologie jakákoliv. Falešně pozitivní diagnóza je stanovena u 25 % pacientů mladších 50 let a 5 % osob starších 50 let³⁵.

Tabulka č. 8 Identifikace triáží pozitivního pacienta (klinické hledisko)²⁶

a) Hlavní klinické příznaky (tj. protokol FAST testu):
1. náhle vzniklá hemiparéza, event. monoparéza,
2. náhle vzniklá centrální léze VII. hlavového nervu (n. facialis),
3. náhle vzniklá porucha řeči (afázie).
b) Vedlejší klinické příznaky:
1. náhle vzniklá kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí,
2. náhle vzniklá porucha čítí na polovině těla (hemihypestezie, hemiparestezie),
3. náhle vzniklá setřelá řeč (dysartrie),
4. náhle vzniklý výpadek poloviny zorného pole,
5. náhle vzniklé dvojité vidění (diplopie),
6. náhle vzniklá prudká, atypická, dosud nepoznaná bolest hlavy,
7. ztuhlost (opozice) šíje (CAVE: meningeální syndrom při subarachnoidálním krvácení je plně vyjádřen až po 4 až 6 h)
8. závratě s nauzeou či zvracením.
Poznámka: triáž pozitivní pacient je také pacient s náhlou ztrátou zraku na jednom oku (přechodnou – amaurosis fugax, trvalou – retinální infarkt), která je příznakem ischemie oka.

2.4.1 Zobrazovací metody

Indikace k použití jednotlivých zobrazovacích metod u iCMP je ovlivněna časovým hlediskem (začátkem obtíží) a rozděluje se do 2 skupin, a to:

1. na zobrazovací metody u pacientů se začátkem příznaků do 6 h, a
2. na zobrazovací metody u pacientů s neznámým počátkem obtíží (wake-up stroke, příhoda beze svědků) či s trváním příznaků 6 až 24 h.

Toto rozdělení poskytuje racionále k dalším možnostem rekanalizační terapie (systémové trombolýzy a mechanické trombektomie). Systémovou trombolýzu (při respektování kontraindikací) lze podat do 4,5 hod od začátku obtíží i na základě vyšetření nektrastním CT mozku (izolovaně nebo s následovanou mechanickou trombektomií – kombinovaná „bridging terapie“), dále je již indikováno vyšetření perfuze/penumbry. Při průkazu okluze tepny a anatomické přístupnosti lze v komplexních cerebrovaskulárních centrech provést mechanickou trombektomií, u vybraných pacientů dokonce až do 24 h od začátku obtíží (dle zobrazení penumbry, poměru zachranitelné tkáně k již nekrotické tkáni). Extenze terapeutických oken má evidenci zejména díky výsledkům studií EXTEND, WAKE-UP, DAWN a DEFUSE. Distribuce mozkových infarktů může upozornit na mechanismus vzniku CMP, jak je uvedeno na **obr. 9**. Kardioembolizační CMP mají určitá klinická a zobrazovací specifika (**tab. 9**).

2.4.1.1 Zobrazovací metody u pacientů se začátkem příznaků do 6 hod

První volbou k zobrazení mozkového parenchymu je nativní CT, která představuje dostupnou modalitu. Je používána v prvních hodinách od počátku příznaků k odlišení hemoragie od ischemie (tato je pak detekována až s odstupem několika hodin, proto nativní CT neumožňuje časnou diagnostiku ischemických změn). Toto vyšetření by proto mělo být doplněno CT angiografií mozkových tepen (intrakraniálních i extrakraniálních), která nám umožní detekovat event. uzávěr tepny. Tyto nálezy pomáhají nasměrovat pacienta k další reperfuční léčbě (trombolýza/endovaskulární terapie).

2.4.1.2 Zobrazovací metody u pacientů s neznámým počátkem obtíží či s trváním příznaků 6 až 24 hodin

U těchto pacientů je nutná identifikace penumbry (její objem a poměr k nekrotické tkáni, detekce tzv. „mismatch“), která představuje zachranitelnou část mozku (v případě úspěšné perfuze). Nejvíce využívaná je perfuzní CT. Další možnost představuje MR

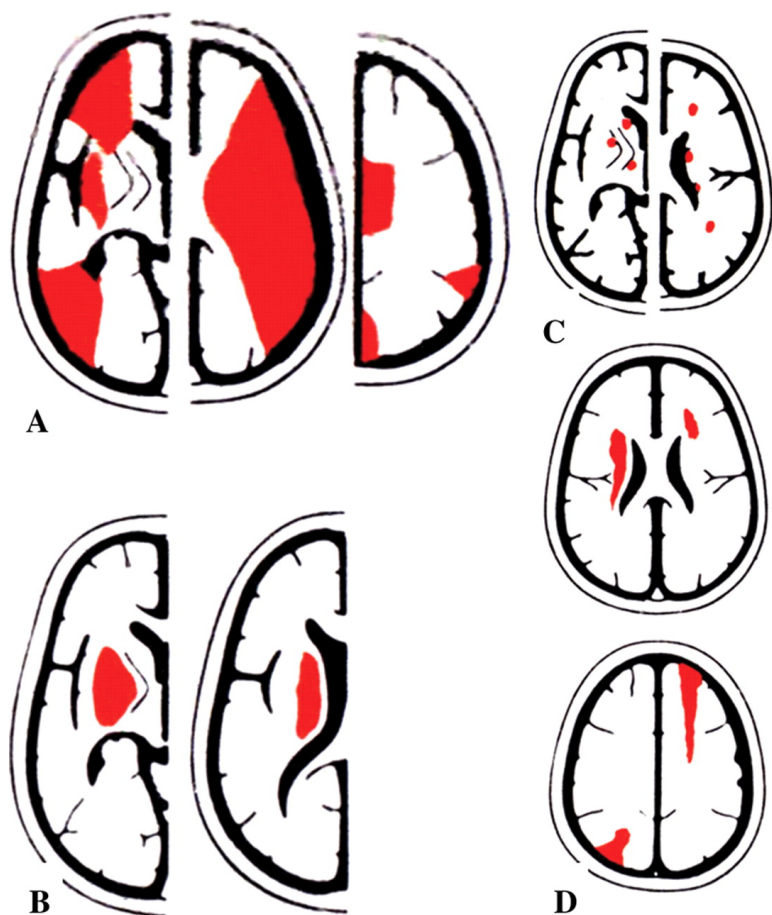
angiografie optimálně s perfuzním zobrazením (perfuzně vážené MR) nebo se zahrnutím sekvence FLAIR a difuzně váženého zobrazení, DWI (tzv. multimodální MR). Na základě charakteristiky penumbry je pacient indikován k dalšímu reperfuznímu řešení, nebo ke konzervativnímu postupu. MR identifikuje ischemické ložisko dříve než CT. Senzitivita CT a senzitivita DWI MR pro diagnostiku CMP v prvních 12 hodinách od vzniku příznaků je 0,39 resp. 0,99³⁶. MR nepředstavuje pro pacienty radiační zátěž a lze ji využít u pacientů s alergií na jódy. Nevýhodou je však omezená dostupnost a vyšší časová i finanční náročnost vyšetření.

Existují i další metody k vyšetření extrakraniálních i intrakraniálních tepen (posouzení anatomie, hemodynamického významu stenóz či aterosklerotické zátěže), zejména ultrazvuk karotických tepen a transkraniální dopplerovské techniky. Umožňují stanovit funkční kapacitu intrakraniálních cév (tzv. cerebrovaskulární rezervu), ultrazvukové metody jsou navíc široce dostupné, rychlé, ale vyžadují zkušenost vyšetřujícího. Může se jednat i o metodu terapeutickou umožňující pomocí sonotripse potencovat trombolýzu – tzv. sonotrombolýza. Další metodou je digitální subtrakční angiografie (DSA). Její význam spočívá zejména v plánování endovaskulárních intervencí, event. chirurgických výkonů.

Nukleární metody jsou využívány při hodnocení perfuzní cerebrovaskulární rezervy. PET umožňuje i funkční vyšetření – posouzení spotřeby kyslíku a metabolismu glukózy v CNS. V diagnostice iCMP však nejsou široce uplatňovány. Jednotlivé metody se dají kombinovat (multimodální přístup).

Tabulka č. 9 Několik klinických a zobrazovacích nálezů svědčících pro cévní mozkovou příhodu embolické etiologie³⁷

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">a. náhlý nástup příznaků CMP;b. předchozí infarkty v různých oblastech arteriálního zásobení;c. prostorová multiplicita (infarkt v přední i zadní cirkulaci nebo oboustranně);d. časová multiplicita (infarkty různého stáří);e. další známky systémového tromboembolismu (např. klínovité infarkty ledvin nebo sleziny, Oslerovy nodosity, syndrom modrého prstu) af. teritoriální distribuce infarktů zahrnující kortex nebo subkortikální „velký lentikulostriatální infarkt“. |
|--|



Obrázek č. 9 Schematické znázornění distribuce mozkových infarktů signalizujících různé mechanismy mozkové příhody³⁷

(A) Kardioembolická mozková příhoda je pravděpodobná u kortikálních infarktů s teritoriální distribucí; (B) totéž platí pro velké striatokapsulární infarkty; (C) ale ne pro lakunární infarkty, které jsou podle definice lokalizovány subkortikálně; a (D) infarkt v důsledku nízkého krevního průtoku (hypotenze) může být lokalizován subkortikálně (levý panel) nebo kortikálně (pravý panel), ale jejich distribuce je interteritoriální, nikoli teritoriální

2.5 Silentní, subklinický nebo předchozí (prodělaný) infarkt CNS

Vývoj pojmu „silentní mozkový infarkt“ (SMI) reflektuje poznatky, že abnormality mozku, které odpovídají ischemickému poškození, lze identifikovat patologicky nebo na základě evidence z neurozobrazovacích metod i u pacientů bez anamnézy CMP nebo TIA. Tyto léze nejsou doprovázeny klasicky definovanými cévními mozkovými syndromy. Nemusí však být zcela asymptomatické, protože pacienti s těmito lézemi mohou mít kognitivní dysfunkce,

poruchy chůze nebo jiné funkční poruchy. Tyto příznaky můžeme považovat za subakutní nebo chronické a/nebo za známky CMP při absenci počátečního rychle se rozvíjejícího neurovaskulárního syndromu.

2.5.1 Definice a kontroverze pojmu „silentní“

Definice SMI: zobrazovací nebo neuropatologický průkaz infarktu CNS bez anamnézy akutní neurologické dysfunkce, která by odpovídala této lézi.

Tato definice má za cíl obsáhnout ty infarkty, které byly detekovány náhodně (asymptomatické), nebo bylo zobrazovací vyšetření provedeno mimo období odpovídající mozkové ischemii, nebo byly zachyceny při pitvě. Na definici SMI však není jednoznačný konsenzus. Vedoucí představitelé pracovních skupin ESO a WSO nakonec odstoupili od definice AHA/ASA a odmítli zařazení SMI do kategorie CMP^{27,38}. Neexistuje tedy jednoznačná shoda nad všeobecným významem pojmu „silentní“, který může být chápán odlišně jak z pohledu lékaře, tak i pacienta. Pacienti si nemusí být vědomi, že nějaká předchozí konstelace příznaků souvisela se zobrazenou abnormalitou nebo se nemusela vyskytovat v době vyšetření, a proto diagnóza CMP nebyla nikdy stanovena. SMI tak může být mozkovým infarktem, který nebyl zaznamenán nebo byl přehlédnut. Lékař však může vyslovit podezření na souvislost mezi vzdálenou epizodou (např. závratě, diplopie), která byla dříve přisuzována jiné příčině, a nově zobrazenou abnormalitou odpovídající infarktu. Asymptomatictí pacienti s náhodně objeveným infarktem mohou mít i nenápadné nálezy, jako jsou např. lehké parézy obličeje, abnormality reflexů a deficity zorného pole. Jakmile je lékařem popsána klinická abnormalita, není pak vhodné lézi nadále označovat jako silentní. Není ani zřejmé, jak klasifikovat infarkty CNS u pacientů s diskrétním kognitivním deficitem (bez symptomů či známek akutní CMP), který však byl zjištěn až při podrobném neuropsychologickém vyšetření. Vzhledem k tomu, že detekce těchto infarktů závisí na schopnostech pozorovatele, někteří navrhli používat pojem „skrytý“, „subklinický“ nebo „předchozí“ infarkt namísto pojmu „silentní“, aby bylo zdůrazněno, že tyto nálezy mají ve skutečnosti klinické důsledky. O předchozí (prodělané) mozkové infarkty by se jednalo, pokud by zobrazovací vyšetření odpovídalo mozkovému infarktu nezávisle na příznacích nebo symptomech. Použití termínu „předchozí“ je třeba v tomto kontextu chápat jako označení vzdálené nebo náhodně zjištěné události. V terminologii CMP se však začal více používat pojem „silentní“ infarkt. Definice SMI závisí na detekci strukturálního poškození. Pravděpodobnost nálezu těchto infarktů bude nutně záviset na použité

zobrazovací nebo jiné modalitě. Ani MR s vysokým rozlišením nemusí odhalit „mikroinfarkty“ viditelné při posmrtném vyšetření, které mohou být ve velkém počtu klinicky významné. Z tohoto hlediska je pitva citlivější pro detekci SMI než MR (což však není z logiky věci klinicky aplikovatelné). MR má vyšší senzitivitu než CT. Existují však i funkční abnormality mozku, které nejsou podmíněny strukturálním poškozením (např. v důsledku přechodné ischemie). Přehled diagnostických MR kritérií pro SMI zjistil značnou variabilitu mezi 45 studiemi zabývajícími se touto problematikou. Ve většině z nich je pro detekci strukturálního poškození používána prahová velikost ložiska $\geq 3 \text{ mm}^3$ ³⁹. Definice SMI je navíc komplikována i nejasnostmi významu detekovaného postižení bílé hmoty – „hyperintenzita bílé hmoty“ nebo „leukoaraióza“. Tyto oblasti jsou snadno identifikovatelné na CT a MR a často jsou považovány za sekundární projevy ischemie. Vyskytují se také u pacientů s vaskulárními rizikovými faktory (zejména vyšším věkem a arteriální hypertenzí) a zdá se, že souvisí s zvýšeným rizikem vzniku CMP^{40–42}. Abnormality bílé hmoty se však mohou vyskytovat i u neischemických patologií (edém, zánět, demyelinizace a glióza).

2.5.2 Lokalizace

Strukturálně definované mozkové infarkty mohou mít do jisté míry podobný nález na zobrazovacích metodách jako klinické CMP. Nejčastěji mají podobu malých, „hlouběji“ lokalizovaných (tj. lakunárních) infarktů, povrchových (kortikálně lokalizovaných) lézí nebo mikroinfarktů (medián velikosti lézí 0,2mm, maximálně 2,9mm)⁴³. Povrchové (bezpříznakové) léze jsou častěji menší než u klinicky detekovaných CMP. U osob, u nichž došlo k SMI v mladším věku (např. před 6. rokem života, kdy je schopnost plasticity mozku nejvyšší), mohou být i u velkého infarktu klinické následky minimální nebo žádné. SMI se mohou nacházet ve všech částech CNS, včetně mozkového kmene, mozečku a míchy. S větší pravděpodobností se SMI nachází v pravé mozkové hemisféře, protože symptomy připisované poškození pravé hemisféry nemusí být pro pacienta nebo lékaře snadno zjištělé²⁷.

2.5.3 Prevalence a incidence

SMI definované pomocí MR jsou až pětikrát častější než klinicky manifestní CMP, které se vyskytují asi u 3 % populace⁴⁴. Plošnou redefinicí CMP, která by zahrnovala i tyto léze, by prevalence CMP vzrostla až na 15 %, což naznačuje, že populační zátěž tímto

cerebrovaskulárním onemocněním je obrovská. Vermeer et al. v roce 2007 zpracovali přehled literatury o SMI detekovaných pomocí MR (105 původních prací), většina studií definovala infarkty jako hypointenzní léze T1 o velikosti ≥ 3 mm. Léze představující malé infarkty byly odlišeny od dilatovaných Virchow-Robinových nebo perivaskulárních prostor, které mají obvykle velikost <3 mm, kulatý nebo lineární vzhled a nachází se v bazálních gangliích. Odhady prevalence SMI se napříč studii využívajícími MR mozku pohybovaly v rozmezí od 8 % do 28 %⁴⁵. Rozdílnost v prevalenci je dána zejména různým zastoupením věkových skupin. SMI se vyskytují o 30-40 % častěji u žen než u mužů a také jsou častěji zastoupeny u černošské populace (v mladším věku). Při MR vyšetření je incidence SMI přibližně 3 % za rok (u osob nad 60 let). Je podobná u žen i u mužů (narozdíl od prevalence). To podporuje hypotézu, že ženy se SMI přežívají déle než muži. Incidence se zvyšuje s věkem, u pacientů s anamnézou předchozí CMP, u pacientů s arteriální hypertenzí a je pětinasobná oproti CMP (stejně jako u prevalence).

2.5.4 Prognóza

SMI jsou spojeny s různými neurologickými a kognitivními nepříznivými důsledky, i když je za běžných okolností obtížné je odhalit. Mezi tyto důsledky řadíme zhoršenou pohyblivost, fyzickou únavu, deprese, kognitivní dysfunkce, demenci a „klinickou“ CMP. SMI zvyšují v populačních studiích riziko vzniku CMP $2\times$ až $4\times$ ^{40,46}. Toto zvýšené riziko se zdá být nezávislé na ostatních rizikových faktorech, SMI proto mohou sloužit jako samostatný marker predispozice vzniku CMP. SMI zvyšují riziko mírné kognitivní poruchy a mohou také zdvojnásobit riziko demence. Za zmínku stojí, že SMI jsou asociovány s rizikem vzniku Alzheimerovy choroby a vaskulární demence (mozková amyloidní angiopatie a mikrovaskulopatie přispívá ke vzniku mozkových mikroinfarktů a mikrokrvácení)⁴⁷. Existují také důkazy, že SMI jsou spojovány s vyšším výskytem i závažností parkinsonismu⁴⁸.

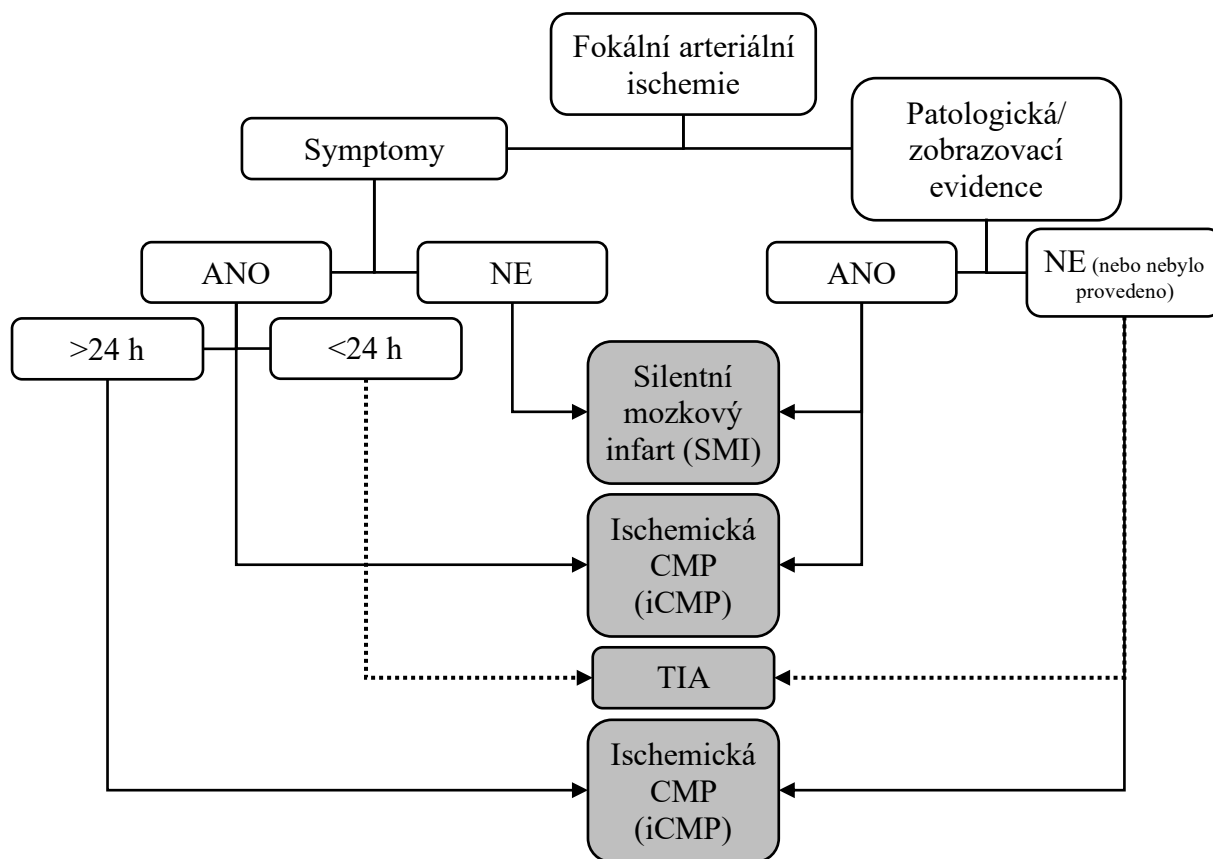
2.5.5 Klinický význam

Zařazení SMI mezi CMP zdůrazňuje význam diagnostiky a léčby ve smyslu sekundární prevence. Existují však i důvody, proč by SMI neměly být řazeny mezi CMP, např. vzhledem k absenci standardizovaných terapeutických postupů. Jak již bylo uvedeno výše, rozpoznání SMI, jako možného ukazatele zvýšeného rizika vzniku CMP, představuje příležitost

k intenzivní intervenci rizikových faktorů cerebrovaskulárních onemocnění (např. terapie dyslipidémie, kompenzace arteriální hypertenze). Není však jasné, zda by přítomnost SMI měla být považována za indikaci k antitrombotické terapii⁴⁹. Silentní lakunární infarkty mohou vznikat jiným patofyziologickým mechanismem než symptomatické lakunární infarkty způsobené okluzí lentikulostriatálních a bazilárních tepen a nemusí souviset s trombózou⁵⁰. Současné doporučené postupy buď nedoporučují užívání ASA v rámci primární prevence, nebo doporučují zvážit jeho užívání pouze u pacientů s vyšším rizikem (na základě profilu kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo předpokládaného rizika z validovaných modelů), nikoliv však u osob starších 70 let^{51,52}.

Tabulka č. 10 Charakteristika SMI⁴⁴

Doména	Silentní mozkový infarkt
Klinické charakteristiky	Žádné Absence fokálních příznaků korespondujících s lézí
Zobrazovací metody	CT: fokální hypodenzní oblasti MR: akutní DWI abnormality, fokální T ₁ /FLAIR hypointenzity, T ₂ hyperintenzní léze (obdobného vzhledu jako mozkomíšní tekutina)
Velikost	≥3 mm
Lokalizace	Kortikální nebo subkortikální
Počet	Samostatné nebo mnohočetné



Obrázek č. 10 Rozvětvený diagram usnadňující definice jednotlivých cerebrovaskulárních příhod²⁷

Pozn.: Příhody jsou znázorněny v rámečcích a jsou definovány pomocí symptomů (vlevo) a pomocí patologické/zobrazovací evidence (vpravo). Např. cerebrovaskulární příhoda definovaná jako „silentní“ infarkt CNS vyžaduje přítomnost fokální arteriální ischemie, nemá žádné příznaky a má přítomný patologický nebo zobrazovací korelát infarktu.

3 Levokomorový trombus u akutního infarktu myokardu

3.1 Úvod

Formace trombu v dutině levé komory (LKT) je jednou z dobře známých a závažných komplikací akutního IM, a to vzhledem k riziku systémové arteriální embolizace (SE) s variabilním klinickým obrazem a potenciálně závažnými důsledky v závislosti na stupni poškození cílového orgánu. Přítomnost LKT významně ovlivňuje mortalitu a morbiditu pacientů^{20,53,54}. LKT je jednou z hlavních příčin vzniku kardioembolizační iCMP po IM a nalezení tohoto zdroje kardioembolizace je klíčové pro zahájení adekvátní antikoagulační terapie v rámci sekundární prevence.

Cílem této kapitoly je podat ucelenou informaci o výskytu LKT v éře primární PCI, o diagnostických metodách vhodných k detekci LKT, stratifikaci rizikových skupin pacientů predisponujících k rozvoji LKT, a konečně o možnostech terapie pomocí kombinované antitrombotické medikace. Účelem uvedených opatření je prevence SE při současné minimalizaci krvácivých příhod se snahou o dosažení maximálně možného snížení mortality a morbidity pacientů s IM komplikovaným LKT.

3.2 Epidemiologie a limitace při srovnání studií

Při srovnání incidencí LKT po IM existují v jednotlivých studiích velké rozdíly. Incidence je pochopitelně závislá (vzhledem k různé senzitivitě a specifitě vyšetření) na použité zobrazovací metodě (TTE, kontrastní TTE, DE-CMR). Je nutné také zohlednit časový horizont, ve kterém byla provedena diagnostická vyšetření (detekce časného či pozdního trombu, možnost spontánní rezoluce trombu do provedení vyšetření). Incidence LKT po IM se liší v závislosti na použité reperfuzní a následné antitrombotické strategii léčby a také závisí na typu (STEMI/NSTEMI), lokalizaci a rozsahu IM.

Celková prevalence LKT v obecné populaci je nízká. V retrospektivním přehledu >80 000 lékařských záznamů byl výskyt LKT 7/10 000 pacientů. Z toho 80 % případů souviselo s IM, zatímco zbytek byl způsoben dilatační kardiomyopatií a TTS⁵⁵.

Před zavedením reperfuční terapie IM byla incidence LKT u pacientů po STEMI popisována v širokém rozmezí 20-40 %, u rozsáhlých IM přední stěny dokonce až 60 %^{56,57}. Zavedením časné reperfuční terapie IM (farmakologické i intervenční) incidence poklesla.

V moderní éře intervenční terapie akutního IM je výskyt LKT u pacientů po předním IM udáván v širokém rozmezí 4 % – 15 %^{58,59}.

Z hlediska časového horizontu od vzniku IM, je popisován tzv. časný LKT, který je detekován během úvodní hospitalizace či do 7 dnů od diagnózy IM, a pozdní LKT, diagnostikovaný zpravidla s odstupem 1 až 3 měsíců po IM.

Ve studii Osherova et al. byl časný trombus detekován u 6,2 % pacientů a pozdní až u 15 %. V této práci však nebyli zahrnuti pouze pacienti léčení pomocí primární PCI, ale také trombolýzou a konzervativně⁶⁰. Ve studii Maniwy byla incidence LKT po recentním prvním IM 5 % u pacientů diagnostikovaných pomocí TTE, ventrikulografie a DE-CMR⁶¹. V metaanalýze, která byla zaměřena na výskyt LKT u pacientů po STEMI v éře primární PCI, byl LKT u STEMI všech lokalizací detekován u 2,7 % pacientů, ale v případě STEMI přední stěny se LKT vyskytoval až u 9,1 % pacientů. Dále byl pozorován inverzní vztah mezi velikostí zkoumaného vzorku pacientů a incidencí LKT. Při nižším počtu hodnocených pacientů ve studii ($n < 100$) byla incidence LKT vyšší. Po vyřazení studií s nízkým počtem pacientů dosáhla incidence LKT u předních STEMI 7,5 %⁶². Ve studiích s pacienty po akutním STEMI (všech lokalizací), kde byla k detekci LKT použita pouze DE-CMR, byla incidence LKT 8 %^{63,64}. Při samotné detekci pomocí DE-CMR je výskyt LKT 6,3 % u pacientů se STEMI všech lokalizací a 12,2 % u pacientů s předním STEMI. Výskyt LKT může být při TTE podhodnocen⁶⁵. V systematickém review Massussiho et al., kde byly zahrnuty pouze studie s pacienty po STEMI přední stěny s využitím DE-CMR, byla průměrná prevalence LKT 8 % (se širokým rozmezím 7 až 26 %)⁶⁶.

3.3 Patogeneze a predispozice k formaci trombů v dutině levé komory

Kombinace krevní stázy, poškození endotelu a hyperkoagulačního stavu je dobře známá jako tzv. Virchowova triáda a predisponuje k in-vivo formaci trombu. V případě vzniku LKT po akutním IM lze také tyto predisponující faktory identifikovat. Po IM (zejména typu STEMI) dochází ke krevní stáze při poruše regionální kinetiky, akineze či dyskineze (v případě aneuryzmatu LK), a to dominantně v oblasti hrotu LK. Protrahovaná ischemie myokardu vede

k poškození endokardu s následnou zánětlivou reakcí, což rezultuje v hyperkoagulační stav způsobený uvolněním protrombogenních faktorů, např. fibrinopeptidu A, von Willebrandova faktoru (vWF) a prothrombinu. Navíc dochází k poklesu hladiny enzymů zodpovědných za odstraňování vWF (ADAMTS13)⁵³. LKT vzniká po IM zpravidla na neviabilních segmentech LK⁶⁷.

K formaci LKT může docházet již časně po IM (během prvních 24 hodin). Dle práce Shachama et al. dochází v této době k formaci až 61 % všech časných trombů a 90 % trombů vzniká do 2 týdnů po IM⁵⁸. Je však nutné zmínit, že tzv. pozdní LKT se mohou formovat i měsíc po akutním STEMI a jejich patogeneze může být mírně odlišná od časných LKT a je podmíněna zejména přetrvávající systolickou dysfunkcí LK, konkrétní data však nejsou dostupná. Ve studii s kontrolní DE-CMR ve 4. měsíci po STEMI byl detekován (pozdní) LKT u dalších 6,2 % pacientů, časných LKT bylo detekováno 8,8 %⁶⁸.

3.4 Rizikové faktory vzniku LKT

Identifikace nezávislých rizikových faktorů rozvoje LKT po IM pomáhá lépe definovat skupiny pacientů, které jsou vznikem této komplikace nejvíce ohroženi. To může vést k úpravě diagnostického algoritmu a eventuálně umožnit včasnou modifikaci antitrombotické terapie s cílem primární prevence klinicky silentních nebo manifestních SE. Z dostupných studií je zřejmé, že LKT vzniká nejčastěji u STEMI vzniklých v perfuzním teritoriu ramus interventricularis anterior (RIA)^{63,69,70}. V drtivé většině případů se vyskytuje u IM přední stěny⁶².

U pacientů s LKT je detekována větší velikost infarktového ložiska a mikrovaskulární obstrukce (pomocí DE-CMR)⁶⁸. Dalším prediktorem rozvoje LKT je systolická dysfunkce LK, zpravidla definovaná poklesem ejekční frakce LK (EFLK) pod 40 %, a také rozvoj aneuryzmatu LK s typickou dyskinezi hrotu a přilehlých částí LK^{54,58}. V rozsáhlé echokardiografické studii Weinsafta et al. nicméně těžká systolická dysfunkce LK (EF LK <30 %) nebyla nutnou podmínkou vzniku LKT a pouze jedna čtvrtina ze všech diagnostikovaných LKT vznikla při těžké systolické dysfunkci LK. V této studii byla zdůrazněna role přítomnosti apikální poruchy kinetiky po IM (stanovená např. pomocí wall-motion skóre v apikálním segmentu) jako zásadního prediktoru formace LKT, důležitějšího než přítomnost globální systolické dysfunkce LK hodnocené parametrem EF LK⁷¹. Další

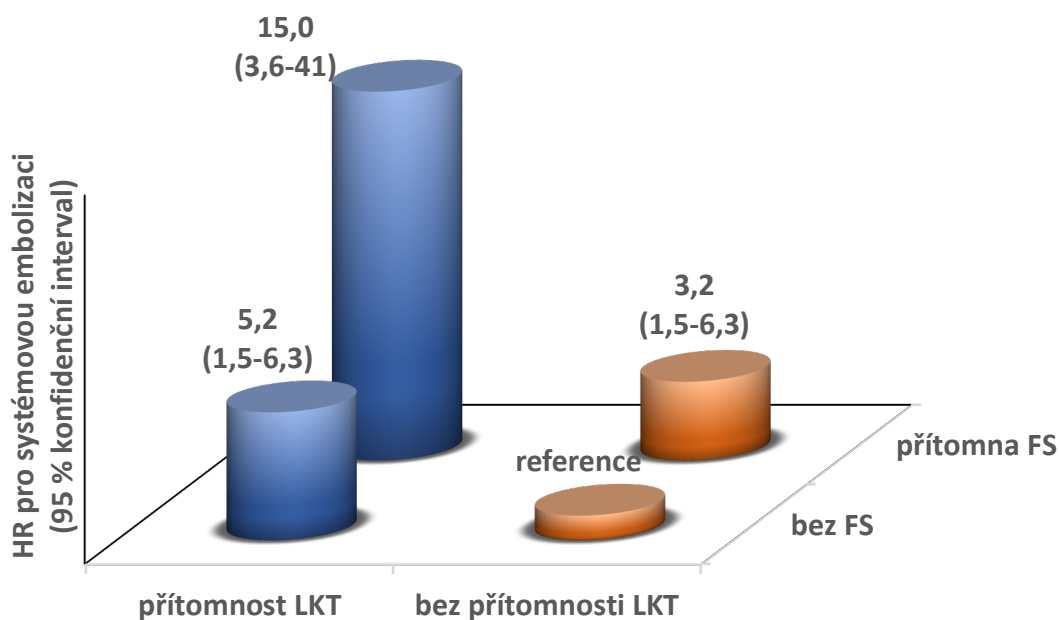
popisované prediktory vzniku LKT jsou doba do provedení úspěšné reperfuze (čas od začátku symptomů do rekanalizace IRA), nekompletnost revaskularizace a post-PCI TIMI flow skóre ≥ 1 , což jsou parametry, které ovlivňují výsledný rozsah infarktového ložiska^{54,58}. Ke zhodnocení rizika rozvoje LK může pomoci i stanovení hodnot určitých laboratorních parametrů. Pacienti s LKT mají vyšší hodnoty troponinu T (72hodin od přijetí) ve srovnání s pacienty bez LKT⁷². Podobný trend lze pozorovat i u hodnot NT-proBNP, pro toto tvrzení však neexistuje dostatečně robustní evidence^{73,74}. Při hodnotách kreatinkinázy (CK) vyšších než 4,912 U/L je u pacientů po předním STEMI až 12× vyšší riziko rozvoje LKT⁵⁹. Elevace hodnot D-dimerů (cut-off 1,53 mg/l) je spojena s vyšším rizikem rozvoje LKT a tyto zvýšené hodnoty jsou zřejmě způsobeny protrombogenní alterací indukovanou nekrózou myokardu. Dalším prediktorem formace LKT může být hodnota SYNTAX skóre (cut-off 29,5)⁵⁴. Nebyla pozorována asociace mezi formací LKT a rizikovými faktory aterosklerózy, komorbiditami zahrnujícími FS či stenózy karotických a periferních tepen. Dále nebyl nalezen rozdíl v CHA2DS2VASc skóre mezi skupinami s LKT a bez LKT⁷⁵.

Z DE-CMR parametrů hodnocených u pacientů po IM s přítomným LKT jsou častěji přítomny projevy nepříznivé (maladaptivní) remodelace myokardu, mikrovaskulární obstrukce, více rozsáhlá ložiska IM, vyšší hodnoty systolického a diastolického objemu levé komory, nižší hodnoty EF LK a srdečního výdeje⁷².

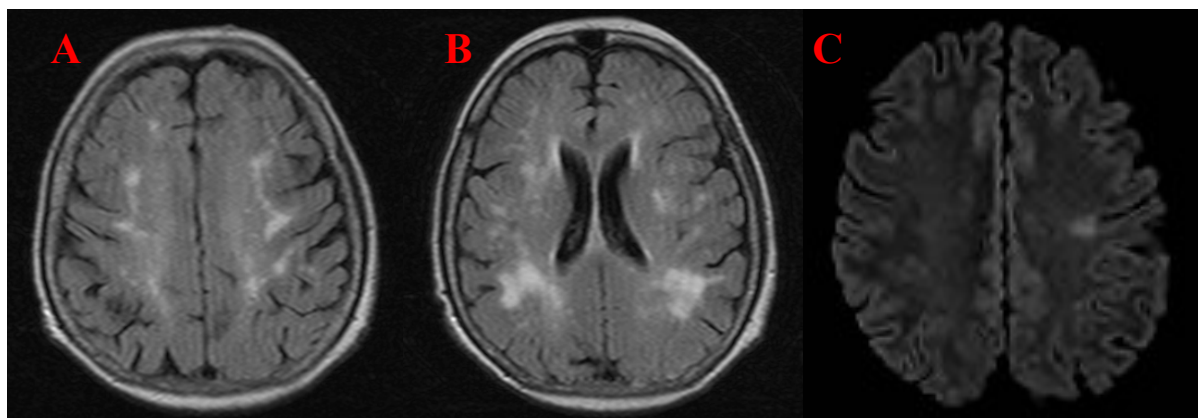
3.5 Riziko systémové embolizace do CNS u pacientů s LKT

LKT představují vysoce rizikové zdroje kardioembolismu a jsou řazeny mezi tzv. nitrokomorové hmoty („cardiac masses“)¹⁴. Ischemická CMP se objevuje během prvního měsíce po akutním IM u 1-2,5 % pacientů, v 50 % případů během prvního týdne^{76,77}. Riziko je obzvláště vysoké (4-12 %), pokud se jedná o Q-IM postihující přední stěnu a hrot LK. Riziko vzniku iCMP je u pacientů s LKT v prvním měsíci po předním IM 12 %⁷⁸. Ve studii zaměřené na riziko SE (follow up 3 roky) bylo roční riziko (annual rate) 3,7 %, čtyřikrát vyšší než u pacientů bez průkazu LKT⁷⁹. Formace LKT ve studii Maniwy et al. byla spojena dokonce s vyšším rizikem SE než samotná FS (HR 5,2 vs. 3,2). Během mediánu doby sledování 5,4 roku se SE vyskytla u 16,3 % pacientů s LKT a u 2,9 % pacientů bez LKT, **graf 1**⁶¹. Na riziko vzniku SE pravděpodobně může mít vliv i tvar, pohyblivost a stáří LKT. Riziko SE je vyšší u trombů mobilních či protrudujících do dutiny LK, pozitivní prediktivní hodnota 83 resp. 57 %⁸⁰. Menší

riziko vykazují tromby organizované, přisedlé (sesilní) s omezenou mobilitou, avšak evidence není dostatečná⁸¹. Výskyt SE je vysoký zejména v době utváření trombu (první 3 měsíce), ale poté se snižuje⁸². Role LKT na vzniku klinicky asymptomatických (silentních) CMP není objasněna.



Graf č. 1 Riziko systémové embolizace LKT a porovnání s fibrilací síní⁶¹



Obrázek č. 11 Ischemické mozkové léze na CMR

*A, B. FLAIR sekvence – drobná vícečetná ischemická ložiska oboustranně fronto-parietálně.
C. DWI sekvence s nálezem ischemických mozkových lézí, které odpovídají embolizacím.*

Zdroj: archiv prof. Hutry

3.6 Diagnostika

3.6.1 Vzájemné porovnání zobrazovacích metod k detekci LKT dle senzitivity a specificity vyšetření

Senzitivita a specificita DE-CMR, která je považována za zlatý standard k diagnostice LKT, je vysoká (88 % resp. 99 %). U rutinně používané TTE jsou tyto hodnoty výrazně nižší (35 % resp. 60 %), avšak v dobře definovaných klinických situacích u pacientů po předním STEMI dosahuje vyšších hodnot (až 60 %). Velmi užitečnou diagnostickou metodou je kontrastní TTE (88 % resp. 96 %) ^{14,83}. Využití jiných diagnostických metod (CT srdce, jícnová echokardiografie) v této izolované indikaci nemá větší opodstatnění (podobná senzitivita jako TTE).

3.6.2 Zobrazovací metody

Základní vyšetřovací a screeningovou metodou k detekci LKT je TTE, která se provádí jako standardní součást diagnostického managementu u pacientů po akutním IM. Echokardiograficky je LKT definován jako echodenzní masa nasedající k části myokardu s abnormální kinetikou (akineze nebo dyskineze), která je odlišitelná od přiléhajícího myokardu a má zřetelné rozhraní mezi trombem a krví v dutině LK. Současně by měla být detekována nejméně ze dvou echokardiografických projekcí, nejlépe i ze dvou akustických oken ⁸⁴. LKT po akutním IM jsou nejčastěji lokalizovány v oblasti apexu LK a neinfiltrují volnou stěnu LK (narozdíl od tumorů). Morfologicky se popisují tromby přisedlé (sesilní) či stopkaté (protrudující), mohou mít hladké či nepravidelné kontury. Vzhled trombu může být rozmanitý a závisí na jeho stáří. Časné tromby jsou echolucentní (tmavší), více mobilní a častěji protrudují do dutiny LK. Starší tromby mají většinou hladký povrch, echogenitu podobnou jaterní tkáni, mohou se do určité míry organizovat, a to včetně vzniku kalcifikací. Tromby mají většinou vyšší echodenzitu než přiléhající myokard a jejich kontura je odlišitelná od kontury endokardu. V diferenciální diagnostice je důležité (při TTE vyšetření) odlišení tzv. artefaktu blízkého pole, kdy v oblasti vrcholu zobrazovaného sektoru v apikálních projekcích mohou vznikat koncentrická echa, která mohou vést k mylné diagnóze přítomnosti trombu v hrotu LK. Je proto doporučováno při TTE vyšetření použít maximální možnou frekvenci sondy a snížit hloubku vyšetřovaného pole (event. použít kontrastní TTE).

Kontrastní TTE umožňuje pomocí specifické kontrastní látky lépe odlišit hranici endokardu od dutiny levé komory. Suboptimální senzitivita TTE bez použití kontrastní látky může být způsobena obtížnou diferenciací LKT od srdečních trabekul či jiných svalových struktur. Kontrastní TTE pomáhá tyto struktury odlišit a LKT po aplikaci kontrastní látky vypadají jako kontrastem se neplnící defekty separované od myokardu, zatímco spontánní echokonstrast („smoke“) a svalové srdeční struktury jsou kontrastem „zakryty“.

Dle doporučení ESC z roku 2023 může být u pacientů po předním IM zvaženo provedení kontrastní TTE k detekci LKT, pokud není srdeční hrot dobře vizualizován při standardní TTE (úroveň důkazů C)¹.

Nadějnou echokardiografickou metodu představuje deformační analýza myokardu („speckle-tracking“ echokardiografie). Určité hodnoty míry deformace myokardu („strain“) mohou být asociované s vyšším rizikem rozvoje LKT. Při realizaci deformační analýzy myokardu u pacientů po předním STEMI byly hodnoty globálního longitudinálního strainu (GLS) a apikálního strainu u pacientů s LKT přibližně dvojnásobně nižší než u pacientů bez LKT⁸⁵.

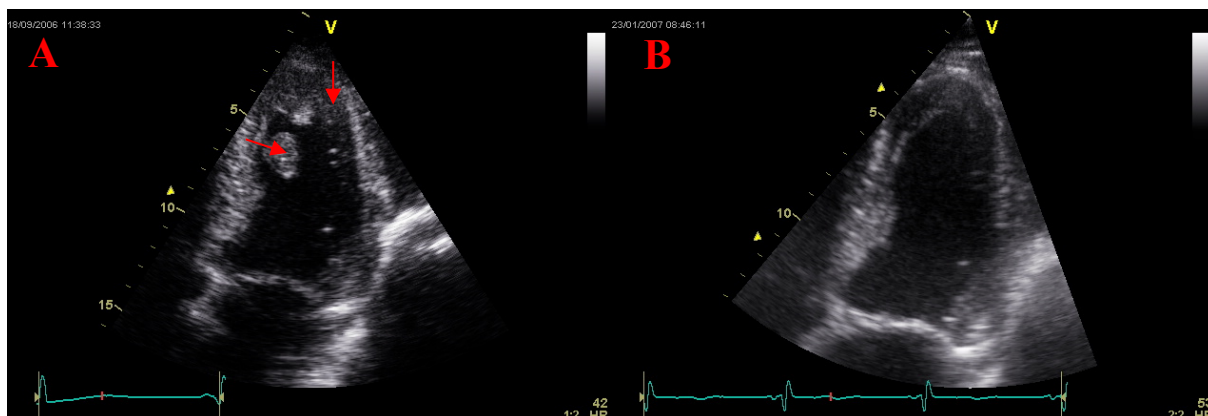
Použití jícnové echokardiografie (TEE) je v diagnostice LKT problematické, a to pro horší zobrazitelnost apexu LK, „semi“ invazivnost a podobnou senzitivitu jako méně invazivní TTE. Stejně tak CT vyšetření má v detekci LKT omezené postavení vzhledem k expozici ionizujícímu záření a horší diferenciaci tkání oproti CMR.

Zmíněným zlatým standardem a referenční metodou v detekci LKT je DE-CMR, která umožňuje pomocí tkáňové charakteristiky určit jejich stáří. Rozlišujeme akutní tromby (bez organizace), organizující se tromby a vrstevnaté chronické organizované tromby. Akutní trombus vykazuje vysokou intenzitu signálu na T1 a T2 vážených snímcích, zatímco starší trombus má nízkou intenzitu signálu v T1 i T2 sekvencích a příležitostně vykazuje známky kalcifikací⁸⁶. Trombus může být vzhledem k avaskularitě odlišen od infarktového ložiska (jizvy) pomocí hodnocení pozdního sycení gadoliniem a také od mikrovaskulární obstrukce v infarktovém ložisku, která je hyposignální (tmavá oblast)⁸⁷.

Využití DE-CMR jako screeningové metody u všech pacientů po STEMI není vhodné, a to zejména pro omezenou dostupnost, časovou náročnost a nákladnost. Dominantní roli v diagnostice LKT má tedy TTE, pomocí které jsou selektováni pacienti po IM ve zvýšeném riziku vzniku LKT, u kterých je poté žádoucí provést „nákladnější“ vyšetření pomocí DE-CMR.

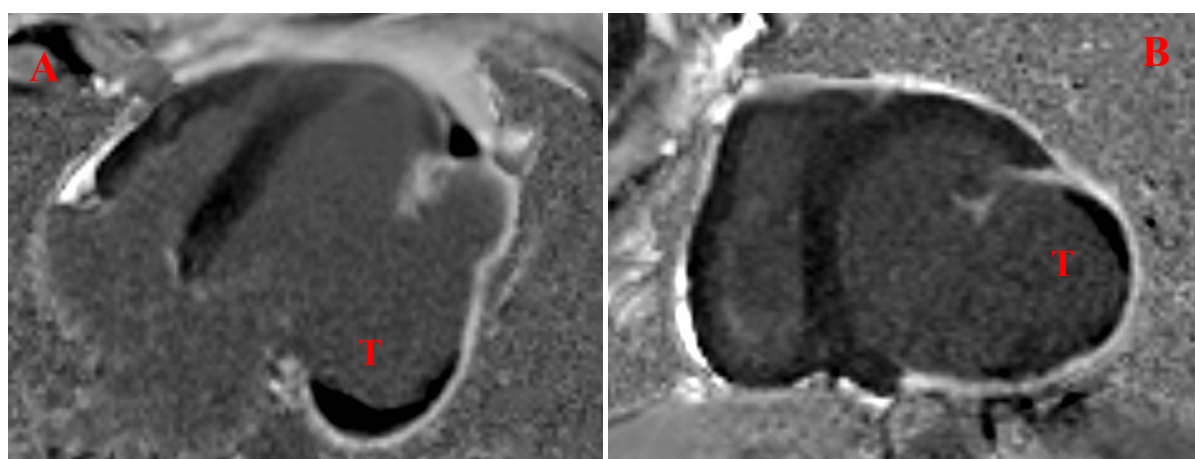
Dle recentních doporučených postupů by mělo být provedení CMR zvaženo u pacientů s nejednoznačným echokardiografickým nálezem nebo v případech vysoké klinické suspekce na přítomnost LKT¹. Mezi pacienty s vysokým rizikem řadíme zejména ty, u kterých se po IM

vyskytuje anteroapikální akineze (nebo dyskineze) nebo u kterých existuje podezření na kardioembolickou CMP. Dle stanoviska AHA (American Heart Association) z roku 2022 je použití DE-CMR nejvíce vhodné v případech TTE suspekce na přítomnost LKT, pokud zobrazení (i kontrastní) není jednoznačně diagnostické, ale také naopak v případech, kdy pomocí TTE není vizualizován LKT, ale je vysoká klinická suspekce na jeho přítomnost (např. u pacientů po kardioembolizační CMP)⁸⁸.



Obrázek č. 12 Trombus v dutině levé komory

Před (A) a po (B) jeho kompletní rezoluci po ukončení antikoagulační terapie u pacienta po kardioembolizační CMP bezprostředně komplikující akutní IM přední stěny. V apikální čtyřdutinové projekci je patrný mobilní trombus apikoseptálně a menší trombus apikálně (šipky). Při antikoagulační terapii warfarinem a DAPT dochází po 4 měsících ke kompletní rezoluci obou trombů. Zdroj: archiv prof. Hutry



Obrázek č. 13 Magnetická rezonance srdce (DE-CMR)

V projekcích na horizontální dlouhou (A) a krátkou osu LK (B) v rekonstruované sekvenci PSIR-TrueFisp 2D s použitím kontrastní látky (Gadovist) je patrné aneuryzmatické vyklenutí

v oblasti posterolaterální stěny myokardu levé komory srdeční. Dále je evidentní transmurální postkontrastní sycení (fenomén delayed enhancement) v celém rozsahu stěny aneuryzmatu a kraniobazálně na endokardiálním povrchu lokalizovaný nástěnný trombus (T).

Zdroj: archiv prof. Hutery

3.7 Léčba – prevence vzniku komorového trombu a systémové embolizace

Pacienti po IM (po PCI) obvykle užívají DAPT s délkou léčby, která je uzpůsobena rizikům vzniku ischemických a krvácivých příhod, nejčastěji na dobu jednoho roku. Následně je dlouhodobě pokračováno v monoterapii ASA. Existuje pouze malé množství studií u pacientů po akutním IM komplikovaným LKT, podle kterých by bylo možné stanovit optimální délku a strategii antitrombotické terapie pro prevenci SE při minimalizaci rizika krvácivých příhod. Vliv samotné DAPT na redukci rizika vzniku LKT není objasněn, riziko vzniku LKT je nižší při užívání ticagreloru namísto clopidogrelu v rámci DAPT – incidence LKT u pacientů s předním STEMI 7,4 % vs. 14 %, nicméně v případě detekce LKT poté musí být proveden „switch“ ticagreloru za clopidogrel⁸⁹.

Antikoagulační terapie warfarinem není v prevenci vzniku LKT indikována pro zvýšené riziko krvácivých příhod⁹⁰. Dle výsledků unicentrické studie vedlo přidání nízké dávky rivaroxabanu (2× 2,5 mg po dobu 30 dní) k DAPT u pacientů po předním STEMI ke snížení incidence LKT (0,7 % oproti 8,6 % u DAPT samotné)⁹¹. Tato evidence však není dostatečná, a proto profylaktické podávání antikoagulancií není zmíněno v současných doporučených postupech.

V době sběru dat k této práci nebylo podávání NOAC v léčbě LKT doporučováno. Jako jediná možnost perorální léčby bylo doporučeno podávání antagonistů vitamínu K (warfarin spolu s DAPT) s důrazem na udržení TTR (time in therapeutic range) >50 %⁹². Dle doporučení AHA/ACC z roku 2013 měla léčba warfarinem trvat nejméně 3 měsíce, event. déle, pokud by pacienti neměli zvýšené riziko krvácení a nedošlo by u nich ke kompletní rezoluci trombu (třída doporučení IIa, úroveň důkazů C). Na základě doporučení ESC z roku 2017 byla antikoagulační terapie indikována po dobu 6 měsíců od diagnózy IM s další adjustací na základě přítomnosti trombotických reziduí či výskytu krvácivých komplikací (třída doporučení IIa, úroveň důkazů C)^{15,93}.

Nicméně dle doporučení ESC na AKS z roku 2023 již mohou být NOAC podávány (stejně jako warfarin), a to minimálně po dobu 6 měsíců s nutností echokardiografických kontrol k ověření rezoluce trombu¹. Evidence však nadále není dostatečná (úroveň důkazů C)^{94,95}. Dle výsledků rozsáhlé retrospektivní práce však existují i zjištění, která svědčí proti předpokladu rovnocennosti NOAC a warfarinu. U pacientů léčených NOAC byla zaznamenána vyšší incidence vzniku iCMP nebo SE (HR 2,71 oproti warfarinu)⁹⁶. Jiný zdroj naopak uvádí vyšší účinnost NOAC v porovnání s warfarinem ve smyslu dosažení rezoluce trombu (82 % vs. 64,4 % po 1 roce sledování)⁹⁷. Podávání „triple“ terapie (antikoagulace + DAPT) či DAT (antikoagulace + clopidogrel) se řídí obdobnými doporučeními jako u pacientů po PCI vyžadujících antikoagulaci z jiné indikace (nejčastěji FS) a vychází z poměru rizika ischemických a krvácivých komplikací¹. Dosud není dostatek evidence z prospektivních randomizovaných studií, které by definovaly optimální režim antitrombotické terapie u pacientů po IM s vysokým rizikem vzniku LKT či při jeho detekci. Volba terapeutického postupu by měla být přizpůsobena klinickému stavu pacienta a nálezům z pozdějších vyšetření.

4 Výzkumná část

4.1 Cíle práce

Cílem této práce bylo stanovení významu TTE a kardiomarkerů v predikci výskytu LKT v porovnání s DE-CMR jako referenční zobrazovací metodou srdce. Dalším cílem bylo stanovení rizika klinicky manifestních SE (CMP) a současně rizika klinicky silentních mozkových embolizací (SMI) do CNS prokázaných MR angiografií (MRA) mozku během 12měsíční periody adekvátně vedené farmakoterapie po akutním IM, tj. DAPT při absenci nálezu LKT a kombinované antikoagulační/antiagregační léčbě při průkazu LKT dle (v dané době) platných doporučení ESC, ve kterých medikace NOAC ještě představovala off-label terapii, a proto byl v případě detekce LKT perorálně podáván pouze warfarin⁹⁸.

4.1.1 Konkrétní cíle práce

Stanovení:

1) prevalence LKT u pacientů po akutním IM detekovaných pomocí:

A) TTE (během 24 h)

B) DE-CMR (v průběhu 2. a 3. měsíce, nejdříve za 1 měsíc)

2) statisticky signifikantních nezávislých parametrů (p -value $<0,05$) k predikci vzniku LKT získaných ze dvou zobrazovacích modalit (TTE, DE-CMR) a z hodnot (vstupních a po 1 měsíci) kardiomarkerů (Troponin T, NTproBNP). U statisticky signifikantních parametrů/prediktorů byla definována optimální cut-off hodnota (ROC analýza). Všechny tyto významné parametry z univariátní analýzy, včetně parametrů kategorizovaných pomocí cut-off hodnot, byly podrobeny vícenásobné (vícerozměrné) logistické regresi (model STEPWISE FORWARD).

3) závislosti mezi přítomností LKT (detekovaném dle TTE a dle DE-CMR) a vznikem klinicky manifestní (akutní CMP) či silentní (postischemické změny, mikroembolizace) kardioembolizační příhody do CNS (detekované pomocí MRA mozku) během 12měsíční doby sledování s terapií vedenou dle platných doporučených postupů ESC⁹⁸.

4.2 Soubor pacientů a metodika

Nábor pacientů do observačního registru probíhal od prosince r. 2018 do června r. 2021. Do registru bylo zařazeno celkem 70 konsekutivních pacientů, u nichž byla stanovena diagnóza akutního IM a kteří byli po podepsání informovaného souhlasu indikováni k dalšímu došetření (n=69, 1 úmrtí), charakter souboru pacientů, viz **tab. 14 a 15**. Diagnóza IM byla stanovena dle kritérií tzv. 4. univerzální definice IM dle doporučení ESC³. Všem pacientům byla provedena koronarografie, laboratorní vyšetření, TTE, DE-CMR a MRA mozku.

Do registru nebyli zařazeni pacienti s hemodynamicky významnou stenózou mozkových tepen, průkazem arytmie s kardioembolizačním potenciálem (FS/FLS) a pacienti s předchozí anamnézou užívání antikoagulační terapie.

4.2.1 Echokardiografie – TTE (n=69)

TTE vyšetření bylo provedeno na přístroji Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) vybaveném M3S sondou (2-5 MHz) časně po stanovení diagnózy IM (během 24 h od dg. IM), a to s optimalizací přístroje dle specifické metodologie (**tab. 16**). Vyšetření bylo zaměřeno na kvantifikaci morfologie a funkce komor a detekci LKT.

Pacienti byli v rámci protokolu vyšetřováni v poloze na levém boku při klidné respiraci, přičemž registrované sekvence k následnému hodnocení byly získány v klidném výdechu k minimalizaci translačních pohybů srdce. Regionální a globální funkce levé a pravé komory byly analyzovány pomocí projekcí dle recentních zobrazovacích doporučení^{99,100}. Detailní hodnocení nálezů bylo provedeno off-line v prostředí archivačního programu EchoPac 7 Option (verze BT 10.0.0).

Popis zkoumaných parametrů uvádí **tab. 11**.

Tabulka č. 11 Echokardiografie (TTE) – popis parametrů

Porucha kinetiky (i více segmentů zároveň)	počet	procento
Boční stěna	10	14,5 %
Přední stěna	42	60,9 %
Hrot	52	75,4 %
Septum	36	52,2 %
Spodní stěna	7	10,1 %
Aneuryzma	8	11,6 %
Difuzní	1	1,4 %
Přítomnost LKT	11	15,9 %
Chlopenní vady	počet	procento
Regurgitace mitrální	3	4,3 %
Regurgitace aortální	0	0,0 %
Stenóza aortální	0	0,0 %
TrV (m/s) nad 3,4	6	8,7 %

Kvantitativní funkční a morfologické parametry LK	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
EFLK 2D Simpson biplane (%)	44,3	11,6	44,0	20,0	69,0
EFLK odhad horní hranice (%)	44,9	10,7	45,0	20,0	65,0
Velikost trombu (mm)	15,8	7,1	15,0	6,0	28,0
Septum (mm)	10,2	1,5	10,0	7,0	13,0
Zadní stěna (mm)	10,0	1,5	10,0	6,0	14,0
LVDd (mm)	51,5	7,6	51,0	36,0	68,0
E/Em	9,8	3,7	9,0	4,0	24,0
LAVI (ml/m ²)	30,3	6,8	30,0	16,0	46,0
LA1 (mm)	38,3	5,7	39,5	28,0	51,0
E (cm/s)	70,6	23,3	67,0	35,0	145,0
A (cm/s)	71,4	19,0	72,0	33,0	121,0
E dec (ms)	194,2	49,1	188,5	99,0	326,0

Tkáňově doppler. vyšetření	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
TDI LAT. E (cm/s)	8,5	2,7	8,0	4,0	16,0
TDI LAT. A (cm/s)	9,7	2,7	9,0	2,0	15,0
TDI SEPT. E (cm/s)	6,5	2,4	6,0	3,0	13,0
TDI SEPT. A (cm/s)	9,3	2,5	9,0	3,0	15,0
Kvantitativní funkční a morfologické parametry PK	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
TAPSE (mm)	23,0	4,8	23,0	12,0	37,0
RV1 (mm)	27,6	4,7	28,0	19,0	40,0
RV4 (mm)	33,6	4,8	33,0	21,0	46,0
Odhadovaný PASP (mmHg)	27,7	9,6	25,0	15,0	68,0
2D a 3D globální longitudinální strain (GLS) a LVQ	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
3D TTE LVQ (%)	44,8	12,6	44,5	12,0	69,00
3D GLS (%)	13,4	4,5	13,0	5,0	22,5
2D GLS (%)	13,4	4,5	14,0	5,0	21,0

4.2.2 Laboratorní vyšetření (n=69)

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikovaných laboratořích Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL), a to v den přijetí a za měsíc od diagnózy akutního IM. Sérové hladiny aminoterminálního fragmentu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) byly stanoveny pomocí elektrochemiluminiscenční metody (Elecsys proBNP gen 2, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní limit detekce byl 5 ng/l, variační koeficient intra-assay (CV) <1,8 % a inter-assay CV <3,1 %. Srdeční troponin T (hs-cTnT) byl detekován za použití elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys Troponin T, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní limit detekce byl 5 ng/l, CV při 13 ng/l 10 %, intra-assay CV <4,8 % a inter-assay CV <5,2 %. Horní referenční limit byl stanoven na 14 ng/l.

Střední hodnoty troponinů **uvádí tab. 12**. Zhodnocení jiných laboratorních parametrů nebylo cílem této práce.

Tabulka č. 12 Laboratorní parametry: NTproBNP a troponin T vstupně a po 1 měsíci

Laboratorní parametr (vstupní, v 1 měsíci)	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
NT pro BNP (ng/l) – vstupní	1639	1631	917	32	6557
Troponin T – peak (ng/l) –vstupní	3735	3314	2775	31	10000
NT pro BNP (ng/l) – po 1M	909	1380	338	11	9672
Troponin T (ng/l) – po 1M	30	68	13	3	468

4.2.3 Magnetická rezonance srdce (n=55)

DE-CMR byla provedena v průběhu 2. a 3. měsíce (nejdříve za 1 měsíc) po akutním IM. Standardizovaný protokol zahrnoval vyšetření zaměřené na morfologii, funkci, viabilitu a prezenci LKT akvizicí sekvence TrueFisp2D-CINE se stanovením rozsahu fenoménu pozdního sycení myokardu (DE) pomocí sekvence CE-IR-MRI. K zobrazení fenoménu DE byla podána gadoliniová kontrastní látka (1 molární Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany), která byla aplikována i.v. v dávce 0,15 ml/kg. Akvizice sekvence byla provedena v zadržném dechu 15 minut po aplikaci kontrastní látky.

Popis všech zkoumaných parametrů uvádí **tab. 13**.

Tabulka č. 13 Magnetická rezonance srdce s pozdním sycením gadoliniem – popis parametrů

Parametry	počet	procento
Klaustrofobie	9	13,0 %
Lokalizace DE-boční stěna	3	5,6 %
Lokalizace DE-přední stěna	20	37,0 %
Lokalizace DE-hrot	34	63,0 %
Lokalizace DE-septum	17	31,5 %
Lokalizace DE-spodní stěna	7	13,0 %
Lokalizace DE-difuzní	1	1,9 %
Aneuryzma	8	14,8 %
Přítomnost LKT na DE-CMR	9	16,7 %
ICD/PM (nelze hodnotit/omezeně)	7	11,9 %

	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
EFLK (%)	42,9	15,4	48,0	0,0	69,0
Velikost trombu (mm)	19,0	17,7	15,0	5,0	60,0
Rozměr LK (mm)	51,0	8,6	49,0	36,0	70,0
Rozměr PK (mm)	32,8	4,7	32,0	20,0	46,0
Septum (mm)	10,6	1,1	10,0	8,0	13,0
EDV (ml)	154,8	63,4	141,0	60,0	362,0
ESV (ml)	92,3	58,8	73,0	24,0	272,0
SV (ml)	62,7	18,4	61,5	19,0	103,0

4.2.4 Magnetická rezonance mozku a zobrazení mozkových tepen (n=51)

MRA mozku byla provedena za 12 měsíců od diagnózy akutního IM dle specifického embolizačního protokolu (s výjimkou akutní CMP), **tab. 17**. Akutní ischemické léze byly hodnoceny na DWI sekvencích a nové ischemické léze byly identifikovány sekvencemi FLAIR. Vyšetření byla provedena na přístroji Siemens Magnetom Avanto 1,5 T, Q engine (33 mT/m), Tim 76×18 (Siemens AG, Erlangen, Německo) vybaveném softwarem Syngo 2004A.

Pro účely této práce byly definovány 3 skupiny radiology popisovaných změn na MRA mozku – akutní ischemické léze, postischemická ložiska, nespecifická ložiska (mikroembolizace), **tab. 18**. Všichni pacienti podstoupili MR angiografii mozkových tepen k vyloučení hemodynamicky významné stenózy v extrakraniálních a intrakraniálních úsecích tepen.

4.2.5 Klinické hodnocení systémových embolizací do CNS

Všichni pacienti s podezřením na klinicky manifestní SE (CMP) byli vyšetřeni atestovaným kardiologem a neurologem se zkušenostmi s cerebrovaskulární problematikou. K hodnocení závažnosti nových ischemických příhod byla použita The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) škála^{101,102}.

4.2.6 Statistické metody

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Statistik použil metodu Fisherova exaktního faktoriálního testu.

Do registru bylo zařazeno celkem 70 pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas, 69 z nich se podrobilo TTE a laboratornímu vyšetření (1 úmrtí), 55 pacientů absolvovalo DE-CMR a 51 MRA mozku.

Tabulka č. 14 Charakteristika souboru (n=70)

Charakteristika souboru		Počet	Procento
Pohlaví	muž	51	73,9 %
	žena	18	26,1 %
Lokalizace IM (dominantní porucha kinetiky)	boční	1	1,4 %
	přední	65	92,9 %
	spodní	4	5,7 %
Postižená tepna	ACD	1	1,4 %
	RCX	3	4,3 %
	RIA	65	92,9 %
	RMS	1	1,4 %
STEMI	ne	3	4,3 %
	ano	67	95,7 %
Primomanifestace ICHS	ne	7	10,0 %
	ano	63	90,0 %
Předchozí antiagregační terapie	ne	59	84,3 %
	ano	11	15,7 %
Fumátor	ne	29	41,4 %
	ano	41	58,6 %
Diabetes mellitus	ne	58	82,9 %
	ano	12	17,1 %
Fibrilace síní	ne	66	94,3 %
	ano	4	5,7 %
Klaustrofobie	ne	61	87,1 %
	ano	9	12,9 %
Obezita (BMI >30)	ne	47	66,7 %
	ano	23	33,3 %
Úmrtí	ne	69	98,6 %
	ano	1	1,4 %

Tabulka č. 15 Věk a antropometrické parametry

Věk a antropometrické parametry	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Věk v době IM	58,7	13,1	59,0	34,0	90,0
Hmotnost (kg)	87,5	18,3	85,0	46,0	125,0
BMI	28,9	5,0	28,7	20,1	46,3
BSA (m ²)	2,0	0,2	2,0	1,4	2,5
Delay (hod.)	6,6	8,4	3,0	0,5	48,0

Tabulka č. 16 Optimalizace ultrazvukového přístroje během vyšetření

Nastavení Nyquistova limitu v rozmezí 50 až 70 cm/s
Nastavení hloubky, gainu, mechanického indexu, komprese nebo fokuzace 2D zobrazení v B módu – vyhodnocení 3cyklových sekvencí; 5 cyklů při FS s frame rate 40-80/s
Pro modality CWD, PWD, TDI – akvizice 3cyklových sekvencí; 5 cyklů při FS s rychlostí 50-100 mm/s
Optimalizace šířky sektoru pro oblast zájmu při dopplerovském vyšetření

Tabulka č. 17 Embolizační protokol – individuální sekvence

T2 vážená turbo spin echo (TSE)
fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)
difuzně vážené zobrazení – diffusion-weighted imaging (DWI) a
3D time-of-flight MR angiografie (TOF MRA)

Tabulka č. 18 MRA mozku – procentuální zastoupení radiologicky popsaných změn

Změny na MRA mozku	Počet	Procento
Akutní CMP	1	2,0 %
Postischemické změny	5	9,8 %
Nespecifická ložiska / mikroembolizace	26	51,0 %

4.3 Výsledky

V registru pacientů bylo vysoké zastoupení STEMI s lokalizací na přední stěně LK a s culprit lézí v povodí RIA (95,7 %, resp. 92,9 %). Všechny LKT byly detekovány (dle TTE i DE-CMR) při přítomné apikoanteriorní poruše kinetiky. Posouzení statistické signifikance ve

smyslu predikce rozvoje LKT nebylo u parametrů lokalizace IM a culprit léze možné, a to vzhledem k nízkému zastoupení dalších lokalizací (povodí) IM.

V tomto souboru pacientů po akutním IM byla prevalence LKT dle TTE (bez použití kontrastní látky) 15,9 % (n=11). V případě DE-CMR, kterou však neabsolvovali nebo nemohli absolvovat všichni pacienti (klaustrofobie, ICD etc.), bylo zachyceno 16,7 % LKT (n=9).

Žádný ze získaných anamnestických údajů (s výjimkou delay), jako jsou pohlaví, věk, fumátorství, diabetes mellitus, obezita, nedosáhly statistické signifikance k predikci formace LKT detekovaného oběma zobrazovacími modalitami.

Parametry získané pomocí TTE, které dosáhly statistické signifikance k predikci vzniku LKT: velikost levé síně (LAVI), EF LK (%) měřená metodou Simpson biplane a také odhadem (horní hranice) a tkáňově dopplerovské stanovení septální rychlosti vlny A. Pro dané parametry byly stanoveny optimální cut-off hodnoty (**tab. 19**).

Tabulka č. 19 Kvantitativní významné parametry predikce formace LKT detekovaného TTE

Predikce formace LKT detekovaného TTE	p-value	OR	95 % C.I.for OR	
			Lower	Upper
Delay ≥ 5 hodin	0,037	4,221	1,092	16,32
EFLK2D Simpson biplane ≤ 42 %	0,006	10,00	1,959	51,04
EFLK odhadem horní hranice ≤ 42 %	0,008	7,000	1,648	29,74
TDI SEPT A $\leq 7,5$ cm/s	0,007	6,900	1,694	28,10
LAVI $\geq 31,5$ ml/m ²	0,041	4,444	1,060	18,63

Parametry získané pomocí DE-CMR, které dosáhly statistické signifikance k predikci vzniku LKT: enddiastolický rozměr levé komory (mm), parametr EF LK (%) hraničně nedosáhl statistické signifikance (p=0,056) (**tab. 20**).

Tabulka č. 20 Kvantitativní významné parametry predikce formace LKT detekovaného DE-CMR

Predikce formace LKT detekovaného DE-CMR	p-value	OR	95 % C.I.for OR	
			Lower	Upper
Delay ≥ 13 hod	0,037	1,126	1,007	1,258
Enddiastolický rozměr LK ≥ 54 mm	0,047	5,962	1,023	34,76

Hodnoty kardiomarkerů (vstupní a po 1 měsíci od dg. akutního IM) nedosáhly statistické signifikance v predikci vzniku LKT detekovaného pomocí TTE. Nesignifikantně vyšší medián vstupní hodnoty byl zaznamenán u parametru NTproBNP (1483 ng/l v případě detekce LKT vs. 870ng/l při absenci LKT, $p=0,104$). U LKT detekovaných pomocí DE-CMR byla signifikantně vyšší hodnota mediánu parametru NTproBNP po 1 měsíci (1167 vs. 290 ng/l, $p=0,01$). Vstupní hodnota NTproBNP hraničně nedosáhla statistické signifikance ($p=0,053$). U hodnoty NTproBNP však nelze určit spolehlivou cut-off hodnotu (statistika AUC = 0,630, $<0,75$) (**tab. 21**).

Tabulka č. 21 Hodnoty kardiomarkerů ve vztahu k predikci LKT detekovaných na DE-CMR

	Přítomnost LKT na DE-CMR						p-value
	NE			ANO			
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
NTproBNP (ng/l) – vstupní	793	32	6500	1483	814	6229	0,053
Troponin T – peak (ng/l) – vstupní	2433	31	10000	3371	166	10000	0,789
NTproBNP (ng/l) – po 1M	290	11	2678	1167	247	3270	0,010
Troponin T (ng/l) – po 1M	12,0	3,0	87,0	24,0	4,0	468,0	0,173

Ve vztahu mezi detekcí LKT (oběma zobrazovacími metodami) a nálezem změn na MR mozku (kardioembolizace do CNS) nebyla prokázána statisticky signifikantní závislost (nízký počet detekcí LKT). V registru pacientů byla zaznamenána pouze jedna akutní CMP, která vznikla u pacienta s DE-CMR prokázanou přítomností LKT (16,7 % vs. 0 % – ve skupině bez DE-CMR detekce LKT, $p=0,133$).

U TTE detekovaných LKT lze pozorovat jistý trend ve vyšším zastoupení mikroembolizací (66,7 % vs. 47,6 %, $p=0,465$) a postischemických změn (22,2 % vs. 7,1 %, $p=0,209$) ve srovnání se skupinou pacientů bez TTE průkazu LKT (**tab. 22**).

U DE-CMR detekovaných LKT bylo paradoxně nižší zastoupení postischemických změn (0 % vs. 10,3 %, $p=1,0$) a mikromebolizací (33,3 % vs. 51,3 %, $p=0,665$) ve srovnání se skupinou bez DE-CMR průkazu LKT (**tab. 23**).

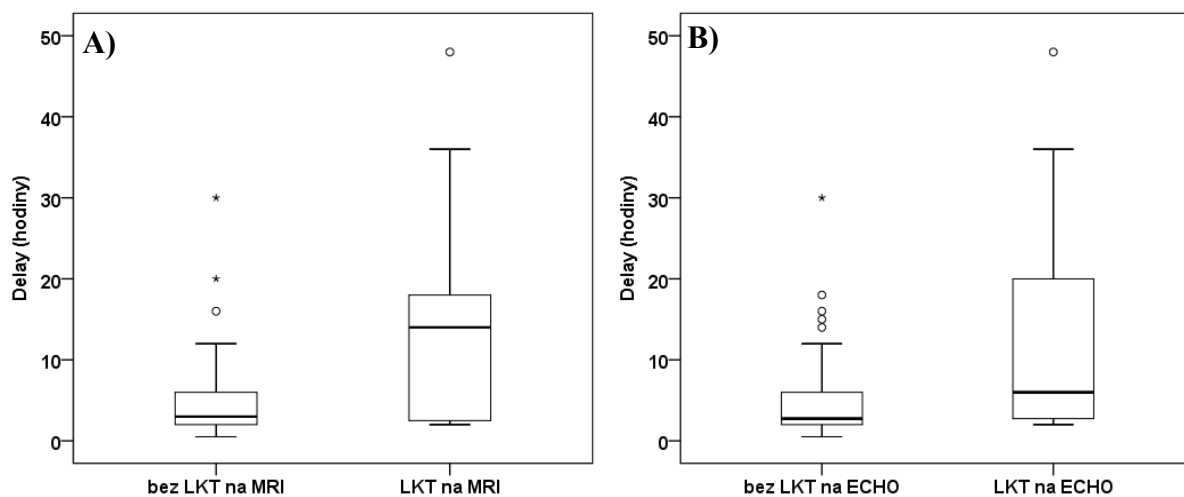
Shoda mezi výsledky TTE a DE-CMR (i přes limitace, které neumožňují přímé srovnání metod, zejména z důvodu rozdílné doby vyšetření u jednotlivých modalit, viz kapitola 4.4) byla 76,0 %, z toho v 5,6 % případů obě metody potvrdily přítomnost LKT a v 70,4 % případů nebyl LKT přítomen ani na jedné zobrazovací metodě. V 11,1 % případů byl LKT potvrzen na DE-CMR, ale nebyl zobrazen/přítomen na TTE. Ve 13,0 % případů byl LKT zobrazen na TTE, ale nebyl přítomen na DE-CMR.

Tabulka č. 22 Posouzení závislosti mezi přítomností LKT detekovaném TTE a dalšími end-pointy. Nebyla prokázána signifikantní závislost.

		Přítomnost LKT na TTE				Fisher's exact test p-value
		NE		ANO		
		počet	procento	počet	procento	
Akutní CMP	ne	41	97,6 %	9	100,0 %	1
	ano	1	2,4 %	0	0,0 %	
Postischemické změny – ložiska	ne	39	92,9 %	7	77,8 %	0,209
	ano	3	7,1 %	2	22,2 %	
Nespecifická ložiska/ mikroembolizace	ne	22	52,4 %	3	33,3 %	0,465
	ano	20	47,6 %	6	66,7 %	
Akutní CMP nebo postischemické změny	ne	38	90,5 %	7	77,8 %	0,284
	ano	4	9,5 %	2	22,2 %	
Akutní CMP nebo postischemické změny nebo nespecifická ložiska	ne	20	47,6 %	3	33,3 %	0,487
	ano	22	52,4 %	6	66,7 %	

Tabulka č. 23 Posouzení závislosti mezi přítomností LKT detekovaném DE-CMR a dalšími end-pointy. Nebyla prokázána signifikantní závislost.

		Přítomnost LKT na DE-CMR				Fisher's exact test p-value
		NE		ANO		
		počet	procento	počet	procento	
Akutní CMP	ne	39	100,0 %	5	83,3 %	0,133
	ano	0	0,0 %	1	16,7 %	
Postischemické změny – ložiska	ne	35	89,7 %	6	100,0 %	1
	ano	4	10,3 %	0	0,0 %	
Nespecifická ložiska/ mikroembolizace	ne	19	48,7 %	4	66,7 %	0,665
	ano	20	51,3 %	2	33,3 %	
Akutní CMP nebo postischemické změny	ne	35	89,7 %	5	83,3 %	0,529
	ano	4	10,3 %	1	16,7 %	
Akutní CMP nebo postischemické změny nebo nespecifická ložiska	ne	18	46,2 %	4	66,7 %	0,414
	ano	21	53,8 %	2	33,3 %	



Graf č. 2 Kvartilové box grafy distribuce parametru zpoždění do doby zprůchodnění infarktové tepny (delay) v případě detekce či absence LKT na A) TTE, B) DE-CMR.

4.4 Diskuze a limitace

Relativně vyšší prevalence LKT v tomto souboru pacientů ve srovnání s dosud publikovanými daty (16 % vs. 8 %) může být vysvětlena velmi vysokým zastoupením pacientů se STEMI přední stěny a také může souviset s dosud popisovaným trendem, kdy je u studií s menším souborem pacientů ($n < 100$) popisována vyšší prevalence LKT^{62,66}. Prevalence LKT byla obdobná u obou zobrazovacích modalit (TTE a DE-CMR), což může souviset s relativně vyšší senzitivitou TTE v případech, kdy je dobře definována klinická situace (senzitivita 60 % vs. 35 % u nedefinovaných klinických situací), kterou byla v této práci detekce LKT v rizikové skupině pacientů se STEMI přední stěny. Je nutno poznamenat, že i charakter LKT se v jednotlivých skupinách (TTE/DE-CMR detekované LKT) mohl lišit. Pomocí TTE (vyšetření během 24 hodin) byly detekovány tzv. časné LKT, které vznikají do 7 dní od dg. akutního IM, kdežto pomocí DE-CMR (vyšetření provedeno ve 2.-3. měsíci od dg. akutního IM) byly zachyceny tzv. pozdní LKT. Z výše uvedených důvodů proto v této práci nebyla možná přímá komparace prevalencí LKT mezi jednotlivými zobrazovacími metodami. U pacientů po akutním IM léčených standardně DAPT (a v případě detekce LKT i antikoagulační terapií) mohlo dojít k rezoluci trombu ještě před termínem vyšetření pomocí DE-CMR nebo naopak k de novo formaci LKT (u DE-CMR zjištěných pozdních LKT) nedetekovaných na TTE. Přímé porovnání prevalencí LKT zjištěných pomocí TTE/DE-CMR by vyžadovalo „same-day“ vyšetření oběma zobrazovacími modalitami, což není v klinické praxi prakticky realizovatelné s ohledem na akutnost stavu a samotnou dostupnost DE-CMR. Mírná rozdílnost v signifikanci TTE a DE-CMR parametrů v predikci vzniku LKT pravděpodobně souvisí s rozdílnou patogenezí časných a pozdních LKT. Zdá se, že v případě detekce LKT pomocí DE-CMR mají v predikci vzniku LKT větší význam spíše parametry svědčící pro maladadaptivní remodelaci LK (větší endiastolický rozměr LK) s perzistující (apikoanteriorní) poruchou kinetiky, čemuž odpovídá i signifikance parametru NTproBNP po delším časovém intervalu (po 1 měsíci od dg. akutního IM) a také delší delay, 13 vs. 5 hod., v porovnání s časně TTE detekovanými LKT (**viz graf č. 2**). Nelze však vyloučit možnost falešně pozitivních nálezů LKT u TTE, např. pro artefakt blízkého pole při nepoužití kontrastní látky k opacifikaci LK. U TTE signifikantních parametrů lze identifikovat možnou korelaci s diastolickou dysfunkcí LK a spíše s akutní deteriorací systolické funkce LK. Zde popisovaná statisticky signifikantní hodnota parametru tkáňově dopplerovské rychlosti septální vlny A představuje poměrně překvapivý, dosud nepublikovaný, nález k predikci LKT. Nejasné výsledky u 3D echokardiografie a při hodnocení GLS (2D a 3D) jsou zřejmě dány limitacemi ve

vyšetřitelnosti pacientů, a to horším zobrazením zejména v oblasti přední stěny LK, která je pro predikci vzniku LKT velmi důležitá.

Zřejmou limitací této práce je nízký počet pacientů v souboru, který neumožňuje definovat jasné závěry, což bylo způsobeno nábořem pacientů pouze v jednom kardiocentru, dále dobou náboru pacientů (COVID pandemie se změnou struktury pracoviště), ale také vysokou mírou noncompliance pacientů, zejména u absolvování MR vyšetření (parametry compliance však nebyly v protokolu této práce hodnoceny). Další limitací u MR byl poměrně vysoký výskyt klaustrofobie (n=9) a špatná hodnotitelnost nálezů z důvodu přítomnosti artefaktů u pacientů po implantacích defibrilátorů/kardiostimulátorů (n=7). Pro nově zjištěnou klaustrofobii u DE-CMR pak následně nebylo možné realizovat ani MRA mozku. V kohortě došlo pouze k jedné akutní CMP, a to u pacienta s DE-CMR diagnostikovaným LKT (n=1/6). Dále lze pozorovat poměrně vyšší zastoupení nespecifických (klinicky asymptomatických) nálezů na MRA mozku u pacientů s TTE detekovaným LKT. Je otázné, zda tyto nálezy souvisí s embolizacemi v důsledku přítomnosti LKT či se jedná spíše o projev preexistujících aterotrombotických změn v CNS, které pouze odráží povšechné aterosklerotické postižení u kardiovaskulárně velmi rizikové skupiny pacientů po akutním IM. Z důvodu nízkého počtu tromboembolických komplikací nebylo možné prokázat statisticky signifikantní souvislost mezi detekcí LKT a vznikem embolizací do CNS. Nízké zastoupení klinicky manifestních kardioembolizačních příhod může být způsobeno i délkou „follow-up“ pacientů (1 rok), přičemž se ukazuje, že výskyt embolizací do CNS narůstá pozitivně lineárně s délkou sledování pacientů⁶⁶.

4.5 Závěry

Formace LKT představuje závažnou komplikací akutního IM i v éře reperfuční terapie pomocí PCI. Výsledky naší práce potvrzují vysokou prevalenci LKT u pacientů se STEMI přední stěny s apikoanteriorní poruchou kinetiky (perfuční teritorium RIA). TTE představuje základní vyšetřovací metodou, která umožňuje časnou detekci LKT s možným vyšetřením u lůžka pacienta (v akutním settingu). Parametry z ní získané pomáhají stratifikovat rizikové skupiny pacientů, kteří jsou formací LKT nejvíce ohroženi. Identifikace pacientů ve zvýšeném riziku vzniku LKT by měla rezultovat k častějšímu provádění zobrazovacích vyšetření s vyšší senzitivitou a specificitou, tedy kontrastní TTE a event. DE-CMR, která představuje zlatý standard v diagnostice LKT. Primárním cílem je snížení rizika vzniku SE (i klinicky

asymptomatických, silentních) pomocí optimalizace antitrombotické terapie po IM se zahájením antikoagulační léčby. Nyní je nově také doporučováno podávání NOAC (i přes jisté kontroverze). Vzhledem k hlavní limitaci této práce, kterou byl nízký počet pacientů v souboru, však nelze z výsledků vyvozovat silná doporučení („underpowered study“), proto nebylo možné prokázat statisticky signifikantní závislost mezi detekcí LKT a vznikem SE do CNS (trend je však i v této práci zřejmý).

Zásadní výzvou v problematice LKT bude stanovení přesné definice vyšetřovacího algoritmu u pacientů s již detekovaným LKT (timing vyšetření k detekci rezoluce trombu) a také skupin pacientů ve zvýšeném riziku formace LKT. Pro větší relevanci výsledků bude potřeba realizovat další výzkum s větším počtem pacientů, který povede k optimalizaci managementu antitrombotické (antikoagulační) terapie v případech detekce LKT a k přesnějšímu objasnění role NOAC v této indikaci (lepší úroveň důkazů než nynější „C“).

5 Seznam obrázků, grafů, tabulek

5.1 Seznam obrázků

Obrázek č. 1	Spektrum poškození myokardu (od žádného poškození po IM) ³	14
Obrázek č. 2	Počet hospitalizovaných případů AKS v letech 2015-2017 ⁶	18
Obrázek č. 3	A.C.S. přístup pro iniciální evaluaci pacientů s podezřením na AKS ¹	19
Obrázek č. 4	Klasifikace pacientů s podezřením na AKS: od pracovní k finální diagnóze ¹ .	20
Obrázek č. 5	Algoritmus 0 h/1 h s použitím hs-cTn u hemodynamicky stabilních pacientů s podezřením na NSTE-AKS k jeho vyloučení nebo potvrzení ¹³	24
Obrázek č. 6	Schématické znázornění nežádoucí remodelace LK po IM ²¹	30
Obrázek č. 7	Selekce pacientů s AKS bez elevací úseku ST, volba strategie léčby a její časování dle iniciální stratifikace ¹²	35
Obrázek č. 8	Maximální cílové časové intervaly v rámci dané reperfuze strategie u pacientů, kteří jsou iniciálně vyšetřeni záchrannou službou nebo v nemocnici bez možnosti provedení PCI ¹⁵	36
Obrázek č. 9	Schématické znázornění distribuce mozkových infarktů signalizujících různé mechanismy mozkové příhody ³⁷	45
Obrázek č. 10	Rozvětvený diagram usnadňující definice jednotlivých cerebrovaskulárních příhod ²⁷	50
Obrázek č. 11	Ischemické mozkové léze na CMR	55
Obrázek č. 12	Trombus v dutině levé komory	58
Obrázek č. 13	Magnetická rezonance srdce (DE-CMR).....	58

5.2 Seznam grafů

Graf č. 1	Riziko systémové embolizace LKT a porovnání s fibrilací síní ⁶¹	55
Graf č. 2	Kvartilové box grafy distribuce parametru zpoždění do doby zprůchodnění infarktové tepny (delay) v případě detekce či absence LKT na A) TTE, B) DE-CMR.	73

5.3 Seznam tabulek

Tabulka č. 1	Stabilní vs. nestabilní aterosklerotický plát	13
Tabulka č. 2	Univerzální definice myokardiálního poškození a infarktu myokardu ³	14
Tabulka č. 3	Nestabilní angina pectoris a její odlišení od stabilní anginy pectoris ¹¹	21
Tabulka č. 4	Diferenciální diagnostika u pacientů s akutní bolestí na hrudi ¹²	22
Tabulka č. 5	Definice cévní mozkové příhody dle AHA/ASA ²⁷	38
Tabulka č. 6	Diagnostická kritéria ESUS ³⁰	40
Tabulka č. 7	Epidemiologická data týkající se ischemické CMP ³⁴	41
Tabulka č. 8	Identifikace triáž pozitivního pacienta (klinické hledisko) ²⁶	42
Tabulka č. 9	Několik klinických a zobrazovacích nálezů svědčících pro cévní mozkovou příhodu embolické etiologie ³⁷	44
Tabulka č. 10	Charakteristika SMI ⁴⁴	49
Tabulka č. 11	Echokardiografie (TTE) – popis parametrů	63
Tabulka č. 12	Laboratorní parametry: NTproBNP a troponin T vstupně a po 1 měsíci	65
Tabulka č. 13	Magnetická rezonance srdce s pozdním syčením gadoliniem – popis parametrů	65
Tabulka č. 14	Charakteristika souboru (n=70)	68
Tabulka č. 15	Věk a antropometrické parametry	69
Tabulka č. 16	Optimalizace ultrazvukového přístroje během vyšetření	69
Tabulka č. 17	Embolizační protokol – individuální sekvence	69
Tabulka č. 18	MRA mozku – procentuální zastoupení radiologicky popsanych změn	69
Tabulka č. 19	Kvantitativní významné parametry predikce formace LKT detekovaného TTE	70
Tabulka č. 20	Kvantitativní významné parametry predikce formace LKT detekovaného DE-CMR	70
Tabulka č. 21	Hodnoty kardiomarkerů ve vztahu k predikci LKT detekovaných na DE-CMR	71
Tabulka č. 22	Posouzení závislosti mezi přítomností LKT detekovaném TTE a dalšími end-pointy. Nebyla prokázána signifikantní závislost.	72
Tabulka č. 23	Posouzení závislosti mezi přítomností LKT detekovaném DE-CMR a dalšími end-pointy. Nebyla prokázána signifikantní závislost.	73

6 Publikační a přednášková činnost autora

Determination of the Prevalence and Predictors of Ventricular Thrombus with Assessment of the Risk of Systemic Embolization to the CNS in Patients after Acute Myocardial Infarction Using Magnetic Resonance Imaging, Echocardiography and Cardiac Markers – a Prospective, Unicentric, Observational Study

*Autoři: **Hudec S**, Hutyra M, Precek J, Latal J, Nykl R, Spacek M, Sluka M, Sanak D, Tudos Z, Pastucha D, Taborsky M*

Biomedical papers, 2023 (5Years IF 1,25)

Patent Foramen Ovale and the Risk of Cerebral Infarcts in Acute Pulmonary Embolism – A Prospective Observational Study

*Autoři: Vindis D, Hutyra M, Sanak D, Kral M, Cechakova E, Littnerova S, Adam T, Precek J, **Hudec S**, Jecmenova M, Taborsky M*

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018 (5Years IF 1,983)

Comparison of performance and anthropometric parameters in paediatric competitive athletes during COVID-19 pandemic in the Czech Republic

*Autoři: Pastucha D, Stepanek L, Botek M, Filipcikova R, Zapletalova J, **Hudec S**, Horaková D*
Central European Journal of Public Health, 2023 (5Years IF 1,089)

Přehled neinzulinové antidiabetické farmakoterapie u osob se srdečním selháním a diabetes mellitus v České republice v roce 2018

*Autoři: Vicha M, Skala T, Benesova K, Dusek L, Flasik J, Pavlu L, **Hudec S**, Taborsky M*
Cor et Vasa, 2022

Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of systemic embolism

*Autoři: **Hudec S**, Hutyra M, Precek J, Latal J, Nykl R, Spacek M, Sluka M, Sanak D, Tudos Z, Navratil K, Pavlu L, Taborsky M*

Biomedical papers, 2020 (5Years IF 1,25)

Radial artery pseudoaneurysm as a rare very late complication of transradial cardiac catheterization

*Autoři: Nykl R, Precek J, Spacek M, Sluka M, **Hudec S**, Heinc P, Taborsky M*

Biomedical papers 2020 (5Years IF 1,25)

Sexual activity and cardiovascular disease, erectile dysfunction as a predictor of ischemic heart disease

*Autoři: **Hudec S**, Spacek M, Hutyra M, Moravec O, Taborsky M*

Cor et Vasa, 2018

6.1 Kongresové prezentace s abstraktem

Infekční endokarditida u pacienta s transplantovanou kadaverózní ledvinou

*Autoři: **Hudec S**, Hutyra M, Moravec O, Precek J, Taborsky M*

XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 2017

Protein S100-beta as a marker of outcomes in out of hospital cardiac arrest acute myocardial infarction survivors treated with endovascular mild therapeutic hypothermia

*Autoři: **Hudec S**, Hutyra M, Precek J, Sanak D, Kral M, Adam T, Jarkovsky J, Moravec O, Taborsky M*

ESC Congress Rome, 2016

Akutní disekce ascendentní aorty – intermitentní bolest na hrudi slabé intenzity jako vedoucí klinický příznak

*Autoři: **Hudec S**, Hutyra M, Moravec O, Precek J, Taborsky M*

XXVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 2019

Plicní hypertenze

*Autor: **Hudec S***

IX. Luklův kardiologický den, 2018

Akutní STEMI infarkt myokardu, formace nitrokomorového trombu a riziko embolizace do CNS

Autoři: Hudec S, Hutyra M, Precek J, Vykoupil K, Taborsky M

XXX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 2022

Prediktory přítomnosti komorového trombu u pacientů po akutním infarktu myokardu

Autoři: Hudec S, Hutyra M, Precek J, Rada M, Paulu Z, Taborsky M

XXXI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 2023

6.2 Kongresové prezentace – přednášková činnost

Sex a kardiovaskulární onemocnění

Autor: Hudec S

XXIV. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně 2017

Hereditární plicní arteriální hypertenze manifestovaná v postpartálním období – od farmakoterapie k transplantaci plic

Autoři: Hudec S, Hutyra M, Moravec O, Precek J, Taborsky M

XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, 2018

Zajímavá krematória v ČR

Autor: Hudec S

XXIII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, 2016

Plicní arteriální hypertenze v graviditě – kazuistika

Autor: Hudec S

X. Luklův kardiologický den, 2019

Plicní arteriální hypertenze diagnostikovaná v těhotenství

Autor: Hudec S

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

13. Sympozium pracovní skupiny Plicní cirkulace, 2019

7 Literatura

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Published online August 25, 2023. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAD191
2. Miloš Táborský, Josef Kautzner, Robert Hatala, Eva Gonçalvesová, etc. *Kardiologie - Táborský Miloš, Kautzner Josef | Knihy Grada.*; 2021. Accessed September 28, 2023. [https://www.grada.cz/kardiologie-\(2\)-11896/](https://www.grada.cz/kardiologie-(2)-11896/)
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY462
4. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-153. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW149
5. Gilard M, Hinterbuchner L, Leosdottir M, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Supplementary data Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Ibanez * † , (Chairperson) (Spain), and ESC Scientific Document Group. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
6. Akutní koronární syndromy (infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris) – diagnostika a léčba [KDP-AZV-05-ČKS] - Návrhy klinických doporučených postupů - KDP. Accessed September 26, 2023. <https://kdp.uzis.cz/index.php?pg=kdp&id=5>
7. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. *Circulation*. 2013;127(24):2452-2456. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258
8. Puelacher C, Gugala M, Adamson PD, et al. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2019;105(18):1423-1431. doi:10.1136/HEARTJNL-2018-314305
9. Toušek P, Horák D, Toušek F, et al. Trendy v epidemiologii a léčbě akutních koronárních syndromů v České republice: porovnání registrů CZECH-1 a CZECH-2 (Trends in epidemiology and the treatment of acute coronary syndromes in the Czech Republic:

- Comparison of the CZECH-1 and CZECH-2 registries) jménem investigátorů registrů CZECH-1 a CZECH-2 1. Published online 2014. doi:10.1016/j.crvasa.2014.06.006
10. Tousek P, 1 on behalf of C 3 IA, Staskova K, et al. Incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndrome with and without ongoing myocardial ischaemia: results from the CZECH-3 registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(8):687-694. doi:10.1177/2048872617720929
 11. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ425
 12. Mořovská Z, Kala P, Hutýra M, Hromádka M. Doporučení ESC pro léčbu akutních koronárních syndromů u pacientů prezentujících se bez přetrvávající elevace úseku ST, 2020.Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. <http://e-coretrvasa.cz/doi/1033678/cor2021039.html>. 2021;63(2):197-234. doi:10.33678/COR.2021.039
 13. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: supplementary data The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
 14. Cohen A, Donal E, Delgado V, et al. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: Endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(6). doi:10.1093/ehjci/jeab008
 15. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe 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. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX393
 16. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *Journal of Clinical Investigation*. 1975;56(4):978. doi:10.1172/JCI108178

17. JENNINGS RB, SOMMERS HM, SMYTH GA, FLACK HA, LINN H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol (Chic)*. 1960;70:68-78.
18. SOMMERS HM, JENNINGS RB. EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION; HISTOLOGIC AND HISTOCHEMICAL. *Lab Invest*. 1964;13:1491-1503.
19. Vaidya Y, Cavanaugh SM, Dharmoon AS. Myocardial Stunning and Hibernation. *StatPearls*. Published online August 8, 2023. Accessed October 4, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537026/>
20. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-582. doi:10.1016/S0735-1097(99)00630-0
21. Brenner S, Ertl G. Remodelling and adverse remodelling in CAD. *Herz*. 2012;37(6):590-597. doi:10.1007/S00059-012-3660-7
22. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost*. 2017;117(3):625-635. doi:10.1160/TH16-08-0650/ID/JR0650-4/BIB
23. Liu Z, Silvain J, Kerneis M, et al. Intravenous Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Elderly Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis of the Randomized ATOLL Trial. *Angiology*. 2017;68(1):29-39. doi:10.1177/0003319716629541
24. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344(7844):16. doi:10.1136/BMJ.E553
25. S Y, SR M, S C, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-1476. doi:10.1056/NEJMOA055443
26. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu-verze 2021 Guidelines on intravenous thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction-2021 version. *Cesk Slov Ne urol N*. 2021;84(3):291-299. doi:10.48095/cccsnn2021291
27. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart

- Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0B013E318296AECA
28. Re: Standards for Regional TIA Clinical Pathways in New Zealand 1 Background. Published online 2012. Accessed October 5, 2023. www.stroke.org.nz
 29. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka R, et al. Emerging risk factors for recurrent vascular events in patients with embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016;47(11):2714-2721. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013878
 30. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2017;48(4):867-872. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016414
 31. Thomalla G, Gerloff C. Treatment Concepts for Wake-Up Stroke and Stroke with Unknown Time of Symptom Onset. *Stroke*. 2015;46(9):2707-2713. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009701
 32. Zemřelí 2020 - ÚZIS ČR. Accessed October 5, 2023. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8370>
 33. Král M, Šaněk D, Školoudík D. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků - Výsledky studie history. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2016;79(1):61-67. doi:10.14735/AMCSNN201661
 34. Bednarik J, Tomek A, Neumann J, Sanak D, Licenik R, Necas T. *Antikoagulační Léčba v Sekundární Prevenci Ischemické Cévní Mozkové Příhody a Tranzitorní Ischemické Ataky Kardioembolické Etiologie. Adaptovaný Klinický Doporučený Postup.*; 2019.
 35. Táborský Miloš et al. Novinky v kardiologii 2019. Published online 2019:395. Accessed October 7, 2023. https://library.upol.cz/arl-upol/cs/detail-upol_us_cat-0283904-Novinky-v-kardiologii-2019/
 36. Brazzelli M, Sandercock PAG, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4). doi:10.1002/14651858.CD007424.PUB2/INFORMATION/EN
 37. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC).

- European Journal of Echocardiography.* 2010;11(6):461-476.
doi:10.1093/EJECHOCARD/JEQ045
38. Stroke Definition in the ICD-11 at the WHO. Accessed October 5, 2023.
<https://worldneurologyonline.com/article/stroke-definition-in-the-icd-11-at-the-who/>
 39. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent Brain Infarcts. *Stroke.* 2011;42(4):1140-1145. doi:10.1161/STROKEAHA.110.600114
 40. Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke Risk in the General Population. *Stroke.* 2003;34(5):1126-1129. doi:10.1161/01.STR.0000068408.82115.D2
 41. Wong TY, Klein R, Richey Sharrett A, et al. Cerebral White Matter Lesions, Retinopathy, and Incident Clinical Stroke. *JAMA.* 2002;288(1):67-74. doi:10.1001/JAMA.288.1.67
 42. Kuller LH, Longstreth WT, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ. White Matter Hyperintensity on Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Stroke.* 2004;35(8):1821-1825. doi:10.1161/01.STR.0000132193.35955.69
 43. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral Microinfarcts: The Invisible Lesions. *Lancet Neurology.* 2012;11(3):272. doi:10.1016/S1474-4422(11)70307-6
 44. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation.* 2013;127(1). doi:10.1161/CIR.0B013E31828124AD
 45. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611-619. doi:10.1016/S1474-4422(07)70170-9
 46. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke. *Neurology.* 2001;57(7):1222-1229. doi:10.1212/WNL.57.7.1222
 47. Haglund M, Passant U, Sjöbeck M, Ghebremedhin E, Englund E. Cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts as putative substrates of vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(7):681-687. doi:10.1002/GPS.1550
 48. Reitz C, Trenkwalder C, Kretschmar K, Roesler A, Eckardstein A V., Berger K. Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild parkinsonism in the elderly. *Movement Disorders.* 2006;21(11):1914-1919. doi:10.1002/MDS.21085
 49. Best JG, Cardus B, Klijn CJM, et al. Antithrombotic dilemmas in stroke medicine: new data, unsolved challenges Cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93:939-951. doi:10.1136/jnnp-2020-325249
 50. Wardlaw JM. What Is a Lacune? Published online 2008.
doi:10.1161/STROKEAHA.108.523795

51. Wein T, Patrice Lindsay M, Gladstone DJ, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations, seventh edition: acetylsalicylic acid for prevention of vascular events. *CMAJ*. 2020;192(12):E302-E311. doi:10.1503/CMAJ.191599
52. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 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. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
53. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(23). doi:10.1136/heartjnl-2012-301962
54. You J, Wang X, Wu J, et al. Predictors and prognosis of left ventricular thrombus in post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction after percutaneous coronary intervention. *J Thorac Dis*. 2018;10(8). doi:10.21037/jtd.2018.07.69
55. Lee JM, Park JJ, Jung HW, et al. Left Ventricular Thrombus and Subsequent Thromboembolism, Comparison of Anticoagulation, Surgical Removal, and Antiplatelet Agents. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(1):73-93. doi:10.5551/JAT.13540
56. Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1981;305(6):297-302. doi:10.1056/NEJM198108063050601
57. Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;62(1). doi:10.1016/0002-9149(88)91360-4
58. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben Assa E, et al. Frequency and correlates of early left ventricular thrombus formation following anterior wall acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2013;111(5). doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.016
59. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *American Journal of Cardiology*. 2010;106(9). doi:10.1016/j.amjcard.2010.06.043
60. Oshero AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J*. 2009;157(6). doi:10.1016/j.ahj.2009.03.020

61. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39(3). doi:10.1093/eurheartj/ehx551
62. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:554-559. doi:10.1016/J.IJCARD.2016.07.069
63. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5). doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.017
64. Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81(12). doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.029
65. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):1-10. doi:10.1186/S12968-018-0494-3/FIGURES/5
66. Massussi M, Scotti A, Lip GYH, Proietti R. Left ventricular thrombosis: New perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(2). doi:10.1093/ehjcvp/pvaa066
67. Cusick DA, Bonow RO, Chaudhry FA. Left ventricular apical thrombus and myocardial viability: A dobutamine stress echocardiographic study. *Echocardiography*. 2000;17(6 D). doi:10.1046/j.1540-8175.2000.00547.x
68. Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81(12). doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.029
69. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *American Journal of Cardiology*. 2010;106(9). doi:10.1016/j.amjcard.2010.06.043
70. Mao TF, Bajwa A, Muskula P, et al. Incidence of Left Ventricular Thrombus in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Percutaneous

- Coronary Intervention. *American Journal of Cardiology*. 2018;121(1). doi:10.1016/j.amjcard.2017.09.010
71. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5). doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.017
 72. Phan J, Nguyen T, French J, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: A serial cardiac MRI study. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;24:100395. doi:10.1016/J.IJCHA.2019.100395
 73. An Z, Gao Z, Wang L, et al. Prognostic Significance of B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Left Ventricular Thrombus. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:667908. doi:10.3389/FCVM.2021.667908
 74. Ozgul U, Ozturk B, Kerkutluoglu M, et al. The predictive value of serum SCUBE-1 level for left ventricular thrombus in patients with post myocardial infarction heart failure. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2022;47(3):267-273. doi:10.1515/TJB-2020-0600/MACHINEREADABLECITATION/RIS
 75. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39(3). doi:10.1093/eurheartj/ehx551
 76. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic Stroke After Acute Myocardial Infarction. *Stroke*. 1997;28(4):762-767. doi:10.1161/01.STR.28.4.762
 77. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):708S-775S. doi:10.1378/CHEST.08-0665
 78. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4). doi:10.1016/0735-1097(93)90409-T
 79. Velangi PS, Choo C, Chen KHA, et al. Long-Term Embolic Outcomes After Detection of Left Ventricular Thrombus by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Matched Cohort Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11). doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009723

80. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Dunning AJ, Roelandt J. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(6):1276-1280. doi:10.1016/S0735-1097(85)80336-3
81. Turhan S, Ozcan U, Erol C. Zobrazovací metody | Imaging Imaging of intracardiac thrombus. Published online 2013. doi:10.1016/j.crvasa.2013.02.005
82. Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(3):534-538. doi:10.1016/S0735-1097(85)80109-1
83. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. A Novel Imaging Algorithm for Post Myocardial Infarction Left Ventricular Thrombus – Regional LV Function on Echocardiography as a Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505. doi:10.1016/J.JCMG.2015.06.017
84. Stratton JR, Lighty GW, Pearlman AS, Ritchie JL. Detection of left ventricular thrombus by two-dimensional echocardiography: Sensitivity, specificity, and causes of uncertainty. *Circulation*. 1982;66(1). doi:10.1161/01.CIR.66.1.156
85. Kim J, Rodriguez-Diego S, Srinivasan A, et al. Echocardiography-quantified myocardial strain—a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. *Echocardiography*. 2017;34(11). doi:10.1111/echo.13668
86. Paydarfar D, Krieger D, Dib N, et al. In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi. *Cardiology*. 2001;95(1):40-47. doi:10.1159/000047342
87. Pöss J, Desch S, Eitel C, De Waha S, Thiele H, Eitel I. Left Ventricular Thrombus Formation after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Insights from a Cardiac Magnetic Resonance Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10). doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003417
88. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(15):E205-E223. doi:10.1161/CIR.0000000000001092
89. Altıntaş B, Altındağ R, Bilge Ö, et al. The effect of ticagrelor based dual antiplatelet therapy on development of late left ventricular thrombus after acute anterior ST elevation

- myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;287:19-26. doi:10.1016/J.IJCARD.2019.04.010
90. Le May MR, Acharya S, Wells GA, et al. Prophylactic warfarin therapy after primary percutaneous coronary intervention for anterior st-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1). doi:10.1016/j.jcin.2014.07.018
 91. Zhang Z, Si D, Zhang Q, et al. Prophylactic Rivaroxaban Therapy for Left Ventricular Thrombus After Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(8):861-872. doi:10.1016/J.JCIN.2022.01.285
 92. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;39(3). doi:10.1093/eurheartj/ehx551
 93. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4). doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019
 94. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1590-1592. doi:10.1016/J.JACC.2021.01.049
 95. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021;19(1):1-8. doi:10.1186/S12959-021-00259-W/FIGURES/5
 96. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared with Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol.* 2020;5(6). doi:10.1001/jamacardio.2020.0652
 97. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5). doi:10.1093/ehjcvp/pvaa096
 98. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe 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. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX393
 99. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography.

Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7). doi:10.1016/j.echo.2010.05.010

100. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/J.ECHO.2014.10.003
101. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7). doi:10.1161/STR.0000000000000024
102. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;25(5). doi:10.1159/000131083