

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

I. interní klinika

Disertační práce

MINIMÁLNÍ MYOKARDIÁLNÍ POŠKOZENÍ PO PRIMOIMPLANTACI
KARDIOSTIMULÁTORU

MUDr. Tomáš Hnátek

Školitel: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc.

OLOMOUC 2015

Děkuji svému školiteli prof. Miloši Táborskému za vstřícnost a cenné rady, s nimiž mě při práci na této studii doprovázel.

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně pouze s pomocí zdrojů uvedených v seznamu literatury.

V Olomouci dne 1. listopadu 2015

MUDr. Tomáš Hnátek

Poděkování: Na tomto místě bych chtěl poděkovat za spolupráci RNDr. Jiřímu Jarkovskému, PhD., a RNDr. Simoně Littnerové z Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno za pomoc při statistickém zpracování souboru, dále kolegům MUDr. Liborovi Kameníkovi, PhD., MUDr. Pavlovi Sedloňovi a MUDr. Patrikovi Jarkovskému za rady v oblasti kardiostimulační problematiky. Dále děkuji MUDr. Lence Pospíšilové a Mgr. Ireně Knapovské z Oddělení klinické biochemie ÚVN za pomoc v oblasti biochemické analýzy. Poděkovat chci také Mgr. Evě Šilerové z Městské knihovny v Praze za překreslení schémat troponinu a svalových myofibril a pomoc při grafickém zpracování práce. Za podporu při celé práci děkuji svým nadřízeným z mého pracoviště v Ústřední vojenské nemocnici: MUDr. Miroslavu Černohousovi, Doc. MUDr. Martinovi Malému, PhD., a dále přednostovi naší kliniky prof. MUDr. Miroslavu Zavoralovi, PhD. Dále děkuji za cenné rady a podporu svému školiteli Prof. MUDr. Miloši Táborskému, PhD, FESC. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat svým blízkým, zejména své manželce Anně za její trpělivost a péči o mě a naši rodinu v průběhu celého mého doktorandského studia.

Obsah:

Úvod	9
1 Anatomická struktura srdeční sarkomery	10
1.1 Charakteristika srdečních troponinů	11
1.1.1 Troponin C	11
1.1.2 Troponin T	11
1.1.3 Troponin I	11
1.2 Struktura a funkce troponin-tropomyozinového komplexu	12
2 Molekulární základ srdeční kontrakce.....	14
2.1 Fyziologie regulace vazby troponinu	14
2.2 Energetický proces vzniku troponin-tropomyozinového komplexu	16
3 Izoformy troponinů	17
4 Detekce myokardiálního poškození pomocí troponinů	19
4.1 Mechanismy myokardiálního poškození	19
4.1.1 Mechanismy ischemického poškození myokardu	19
4.1.2 Možné mechanismy neischemického poškození myokardu	20
5 Detekce troponinu v séru	22
5.1 Preanalytická fáze detekce troponinů v séru	22
5.2 Princip stanovení hladiny troponinu v séru.....	22
5.3 Zvláštnosti při stanovení troponinu T a I.....	24
5.4 Normální hodnoty troponinů	26
5.5 Sérová dynamika hladin troponinu při myokardiálním poškození	28
5.6 Ostatní markery myokardiálního poškození	28
6 Problematika trvalé kardiostimulace	29
6.1 Anatomie a fyziologie převodní soustavy srdeční.....	29
6.2 Trvalá kardiostimulace	30
6.2.1 Definice pojmů	30
6.2.2 Popis výkonu.....	31
6.2.3 Základní parametry kardiostimulace.....	33
6.2.4 Kardiostimulátory	37

7	Testovací hypotéza	39
8	Cíle studie	40
9	Metodika	41
10	Výsledky.....	45
11	Diskuze.....	57
12	Závěr	72
	Seznam zkratk.....	74
	Literatura.....	75

Abstrakt

Úvod:

Srdeční troponiny jsou vysoce specifické markery myokardiálního poškození. Elevace jejich sérových hodnot není vždy způsobena ischemií. Existuje mnoho dalších důvodů pro jejich zvýšení. V naší práci sledujeme faktory ovlivňující elevaci kardiospecifických markerů po primoimplantaci kardiostimulátoru.

Cíle:

- 1) Zjistit, k jak velké elevaci kardiospecifických markerů dochází po primoimplantaci kardiostimulátoru při použití elektrodového systému s aktivní fixací u pacientů s jedno a dvoudutinovou kardiostimulací.
- 2) Je skiaskopický čas provedeného výkonu přímo úměrný nárůstu hladin troponinu I po primoimplantaci přístroje?
- 3) Jaká je hodnota troponinu I v neselektované populaci nemocných se srdečním onemocněním?

Metodika:

Bylo zařazeno 230 pacientů indikovaných k primoimplantaci kardiostimulátoru, hodnoty markerů (troponin I, CKMB, myoglobin) byly stanoveny nejprve před primoimplantací a následně za 6 a 18 hodin po výkonu. Byl sledován skiaskopický čas, počet pokusů o umístění aktivní elektrody, rozsah výkonu (jedno versus dvoudutinová stimulace), zhodnocena klinická data.

Výsledky:

Průměrný věk nemocných činil $77,9 \pm 8,0$ roku (medián 79,5 let). Ženy tvořily 44 %. Bylo implantováno 136 dvoudutinových a 94 jednodutinových přístrojů. Průměrný skiaskopický čas byl $38,8 \pm 22,0$ s (medián 33,5 s). Sérové hladiny troponinu I narostly po primoimplantaci z původních $0,02 \pm 0,07$ ug/l na $0,18 \pm 0,17$ ug/l, $p < 0,001$ (Wilcoxon test), dokumentujeme statisticky signifikantní pokles po 18h. na $0,09 \pm 0,18$ ug/l, $p < 0,001$ (Wilcoxon test). U ostatních markerů konstatujeme pouze drobný nárůst hladin. Prokázali jsme korelaci

nárůstu hladiny troponinu po primoimplantaci kardiostimulátoru k nárůstu skiaskopického času (Spearmanův korelační koeficient=-0,39, $p<0,001$ a 0,37, $p<0,001$) po 6 resp. 18 hodinách. Rovněž konstatujeme korelaci mezi nárůstem troponinu I a počtem pokusů o umístění kardiostimulační elektrody (penetrací do tkáně) za 6 resp. 18 hodin ($p<0.001$, resp. $p= 0,026$, Mann-Whitney test).

Závěr:

Mírná elevace troponinu I po nekomplikované primoimplantaci kardiostimulátoru s aktivně fixovaným elektrodovým systémem je běžným jevem.

Klíčová slova: kardiostimulace, troponin, primoimplantace, myokardiální poškození

Summary

Introduction:

Cardiac troponins are highly specific markers of myocardial damage, their elevation is not always connected with ischemia. It exists many others reasons for their elevation. The aim of our investigation was to determine the correlation between pacemaker implantation and elevation of cardiospecific markers.

Aims:

- 1) 1/ To determine the elevation of troponin I after the implantation of pacemaker (single or dual chamber) with active lead.
- 2) 2/ Is time of fluoroscopy in the correlation with troponin I elevation after pacemaker implantation?
- 3) 3/ How much is elevated troponin I in unselected population of cardiologic patients.

Method:

A defined group of 230 patients were indicated for the pacemaker implantation. The values of cardiospecific markers (troponin I, CKMB and myoglobin) were stated before the implantation and repeated 6 and 18 hours later. Monitored factors were fluoroscopic time, the number of attempts of pacemaker implantation (attachment to myocardium), single chamber versus dual chamber pacemaker implantation and other clinical data.

Results:

The mean patient age was $77,9 \pm 8,0$ years (median 79,5). Females formed 44% of the group. A total of 136 double chamber and 94 single chamber pacemakers were implanted. The average time of fluoroscopy was $38,8 \pm 22,0$ seconds (median 33,5 s). In the whole group of patients troponin I increased from the initial $0,02 \pm 0,07$ ug/l to $0,18 \pm 0,17$, $p < 0,001$ (Wilcoxon test) 6 hours later and decrease to $0,09 \pm 0,18$ ug/l 18 hours later, $p < 0,001$ (Wilcoxon test). There were minor changes in other cardiospecific markers. The correlation between serum levels of troponin I after the implantation of pacemaker and fluoroscopic time in the whole group of 230 patients was set, (Spearman correlation coefficient = -0,39,

p<0,001 resp. 0,37, p<0,001) after 6 and 18 hours respectively. We set also correlation between troponin I elevation and number of attempts electrode implantation (deployments to myocardium) in 6 resp. 18 hours (p<0,001, resp. p= 0,026, Mann-Whitney test).

Conclusion:

A mild troponin I elevation after the uncomplicated pacemaker implantation with active lead electrode system is a common phenomenon. Difficulty of the procedure correlates positively with the troponin I levels after the implant procedure.

Key words: pacing, troponin, primoimplantation, myocardial damage

Úvod

Srdeční troponiny jsou strukturálními proteiny srdeční myofibrily. Troponiny byly popsány Ebasim a Kodamou (1) v roce 1965 jako strukturální proteiny srdeční myofibrily. V té době byl rozsáhle studován jejich význam pro srdeční kontrakci kardiomyocytu. S postupující elektronmikroskopickou technikou byla postupně poznávána celá struktura troponin-tropomyosinového komplexu.

Troponiny byly označovány nejprve jako A a B. Teprve později se jejich označení změnilo na troponin I, T a C. Troponiny jsou klíčovými proteiny hrající zásadní roli ve složitém mechanismu srdeční kontrakce a relaxace. Mikroskopická struktura srdeční myofibrily je léta předmětem elektronmikroskopického výzkumu a již dlouhou dobu je známa detailní struktura myofibrily.

Zprvu byly tedy troponiny studovány s ohledem na objasnění problematiky kontrakce a relaxace, od devadesátých let jsou používány jako markery myokardiálního poškození a se vzrůstající citlivostí roste potřeba správné klinické interpretace jejich zvýšení. Abychom porozuměli mechanismu uvolnění troponinu z kardiomyocytu, je nutné nejprve popsat strukturální a funkční vztahy mezi jednotlivými strukturami.

1 Anatomická struktura srdeční sarkomery

Kardiomyocyt je válcovitě protažená buňka, která s ostatními elementy tvoří funkční myokardiální svalové syncitium. Tyto elementy jsou navzájem spojeny interkalárními disky. V cytoplasmě kardiomyocytu jsou paralelně s jeho dlouhou osou přítomny svazky myofibril. Na povrchu myofibril je přítomno sarkoplasmatické retikulum. Myofibrily jsou rozděleny transversálními Z liniemi na kratší, periodicky se opakující funkční jednotky kardiomyocytu, tzv. sarkomery. Rozdílným lomem světla na Z-liniích dané níže uvedeným pravidelným uspořádáním aktinových a myosinových vláken vzniká charakteristický fenomén příčného pruhování, který je patrný na kosterním a srdečním svalu.

V Z liniích sarkomer začínají tenká myofilamenta, jejichž šestice obklopuje vždy jedno aktinové vlákno. Aktinové vlákno je tvořeno z jednotlivých globulárních jednotek aktinu – viz schéma č. 1

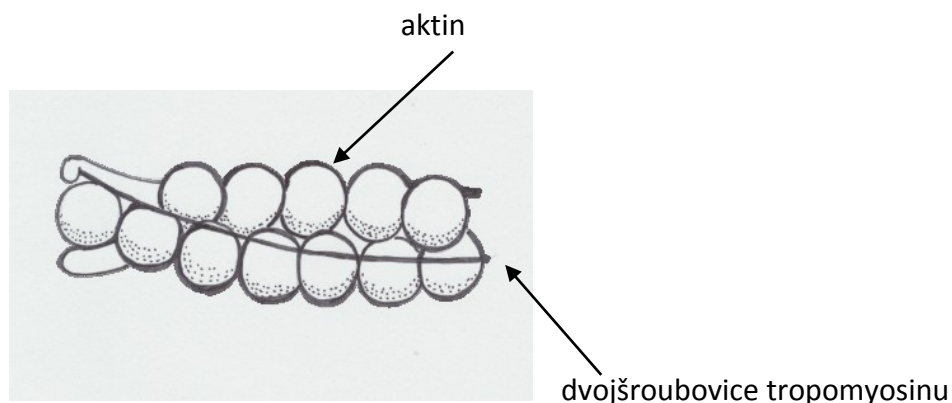


Schéma č. 1 : podle KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, strana 92, volně adaptovala Mgr.Eva Šilerová.

Na povrchu aktinu se obtáčí molekula tropomyosinu. Sama molekula je tvořena dvěma navzájem se helikoidně obtáčejícími polypeptidovými řetězci viz schéma č. 1 (3)

Na povrchu tropomyosinu je vždy každých 40 nm uložen jeden troponinový komplex, který se sestává z 3 subjednotek, tedy troponinu C, T a I (schéma č. 2).

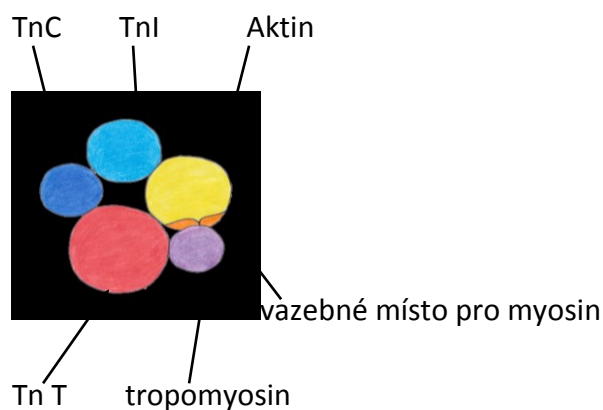


Schéma č. 2 : podle KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, strana 92, volně adaptovala Mgr.Eva Šilerová.

1.1 Charakteristika srdečních troponinů

1.1.1 Troponin C

Troponin C je polypeptid, který tvoří ovoidní strukturu, která je ve své centrální části sedlovitě prohnutá. Prohnutí je vazebným místem pro kulovité C-terminální zakončení troponinu T. Molekula troponinu C obsahuje ve své N-terminální doméně 2 vazebná místa pro kalciové ionty, dále na své C-terminální doméně obsahuje další 2 vazebná místa schopná vázat kalciový nebo hořčíkový iont.

1.1.2 Troponin T

Troponin T je globulární polypeptidový útvar s výše popsaným C-terminálním zakončením, kterým pevně lne k troponinu C. N-terminální konec troponinu T se váže k molekule tropomyosinu.

1.1.3 Troponin I

Globulární molekula troponinu I je uložena po straně troponinu C, spolu s výše uvedenými tvoří tzv. troponinový komplex. Troponin I v době nepřítomnosti kalciových iontů překrývá vazebné místo pro myosin a tím i nepřímo inhibuje aktin-myosinovou ATP-ázu na povrchu myosinových hlav, která je aktivována právě kontaktem s aktinem.

1.2 Struktura a funkce troponin-tropomyozinového komplexu

Mikroskopická struktura srdeční myofibrily je léta předmětem elektronmikroskopického výzkumu a již dlouhou dobu je známa detailní struktura myofibrily. Myofibrila jakožto základní stavební jednotka svalu je tvořena tlustými myozinovými a tenkými aktinovými vlákny. Vzájemná interakce těchto struktur pomocí myosinových hlaviček vede za energetické podpory k složitému mechanismu srdeční kontrakce. Každé tlusté myozinové vlákno je obklopeno hexagonem aktinových vláken. Každá aktinová jednotka je tvořena sedmi helikálně se stáčejícími monoméry aktinu. Na povrchu aktinových vláken je přítomna molekula tropomyosinu, skládá se z 2 polypeptidových řetězců, které se vzájemně helikoidně obtáčejí (4), schéma č. 1 a tyto také obtáčejí aktinové vlákno.

Na každý tropomyosinový komplex se váže jeden komplex strukturálních proteinů troponinu, konkrétně C, T a I. Má sedlovitý tvar, v němž prominuje terminální část troponinu T, která přiléhá na povrch tropomyosinu. Vazbu zprostředkovává troponin I. Třetí podjednotka – troponin C obsahuje 2 vazebná místa pro vápníkový iont. Pevnost vazby mezi troponinem I a C je dána saturací troponinu C vápníkem.

Tlustá myosinová vlákna jsou tvořena heteropolyméry myosinu. Dva těžké myosinové řetězce se kolem sebe helikoidně obtáčejí, na jejich konci se nachází po dvou lehkých myosinových řetězcích, které tvoří tzv. hlavy. Hlavy svírají s dlouhou osou myosinu úhel 90°. Na jejich povrchu je vazebné místo pro aktin. Svalové vlákno jako celek vykazuje rozdílnou lomivost světla. Části příčného pruhování byly označeny písmeny: Světlý proužek I je rozdělen tmavou linií Z a tmavý proužek A má uprostřed světlejší proužek H. Příčná linie M je viditelná uprostřed H-proužku. Úsek mezi dvěma sousedními Z liniemi se nazývá sarkoméra. Střídající se uspořádání tenkých a tlustých svalových vláken je zodpovědné za obraz pruhování. Fyziologická délka sarkoméry je zhruba 1,5 – 1,7 um za fyziologického (klidového) stavu, kdy dochází k překryvu tlustých myosinových a tenkých aktinových mikrofilament. Při optimálním předtažení sarkoméry dochází jednak k jejímu prodloužení, hlavně pak k optimalizaci vzájemného postavení vazebných míst aktinových a myozinových vláken, dále též k zvětšení počtu vazebných míst. Optimální délka je 2,2 um (ref. 2, strana 219). Z toho vyplývá následná silnější kontrakce. Při pasivním předtažení nedochází jen k výše popsané optimalizaci pozice kontraktilních elementů, ale i k většímu uvolnění kalcia

ze sarkoplasmatického retikula a následné silnější kontrakci. Tento jev není dosud uspokojivě patofyziologicky vysvětlen. (ref. 2, strana 219) Pokud dojde ke kritickému pasivnímu předtažení srdeční myofibrily (např. pokročilé chlopenní vady s dilatací levé komory), dochází pak naopak k úbytku vazebných míst, dalšímu nežádoucímu prodlužování myofibrily, poklesu síly kontrakce. Popsaný jev je ireverzibilní a způsobí tak de facto zničení myofibrily. Klinicky se takový stav projeví progresivním srdečním selháním s dilatací a těžkou dysfunkcí levé komory srdeční. Této situace se musíme zejména vyvarovat u nemocných s regurgitačními vadami levého srdce (mitrální, aortální). Zejména je-li vada v aortální pozici, zůstává dlouhou dobu asymptomatická, pasivní předtažení regurgitujícím objemem dlouhou dobu vadu „kompenzuje“, při výše uvedené optimální délce myofibrily 2,2 μm je následný stah vydatnější a to je patofyziologickým podkladem dobré klinické tolerance této vady. Následná další dilatace srdeční sarkomery s již kritickým předtažením ale vede k oslabení síly stahu, jak bylo vysvětleno výše. Nalezení optimálního bodu zlomu (kompenzace/dekompenzace regurgitační vady) je klíčové k načasování operačního výkonu u takového pacienta. Matematicky je tento fenomén vyjádřen Frank-Starlingovým zákonem, resp. Frank-Starlingovou křivkou.

2 Molekulární základ srdeční kontrakce

2.1 Fyziologie regulace vazby troponinu

Při spuštění podnětu ke kontrakci prochází akční potenciál sarkolemou do cytoplasmy kardiomyocytu, kalciové ionty jsou uvolněny ze sarkoplasmatického retikula pomocí napěťově řízených kanálů. (schéma č. 3) Kalciové ionty volně difundují do prostoru sarkomery mezi aktinová a myozinová vlákna.

Kalciové ionty se váží na troponin C, dochází k jeho okamžité konformaci s vytvořením hydrofobní kapsy pro troponin I. Konformace troponinu I odkryje vazebné místo pro myosin (resp. myosinové hlavy) na povrchu aktinu a dojde tak k možnosti vzniku akto-myosinového komplexu. Při této vazbě stimuluje aktin na povrchu myosinových hlav ATP-ázu, hydrolýzou ATP se uvolní chemická energie, která vychýlí myosinové hlavy o 45° a tím se obě vlákna proti sobě posunou, nebo se zvýší jejich napětí při isometrické kontrakci (schéma č. 4 a 5).

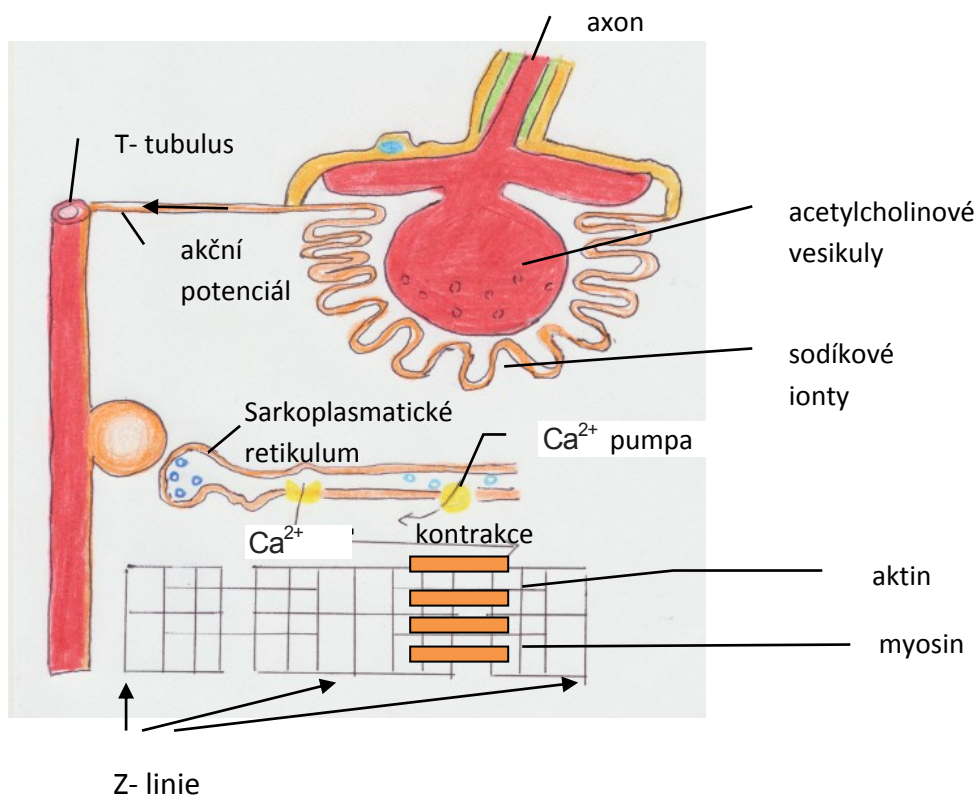


Schéma č. 3: podle KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, strany 93 – 94, volně adaptovala Mgr. Eva Šilerová.

Popsaný mechanismus je synchronizován a v reálu dochází k vzájemnému „šplhání“ aktinových a myozinových struktur navzájem. Jak již bylo zmíněno výše, jde o energeticky náročný proces, který je kryt štěpením ATP. Při depleci energetických substrátů či při nedostatku kyslíku tento mechanismus rychle selhává.

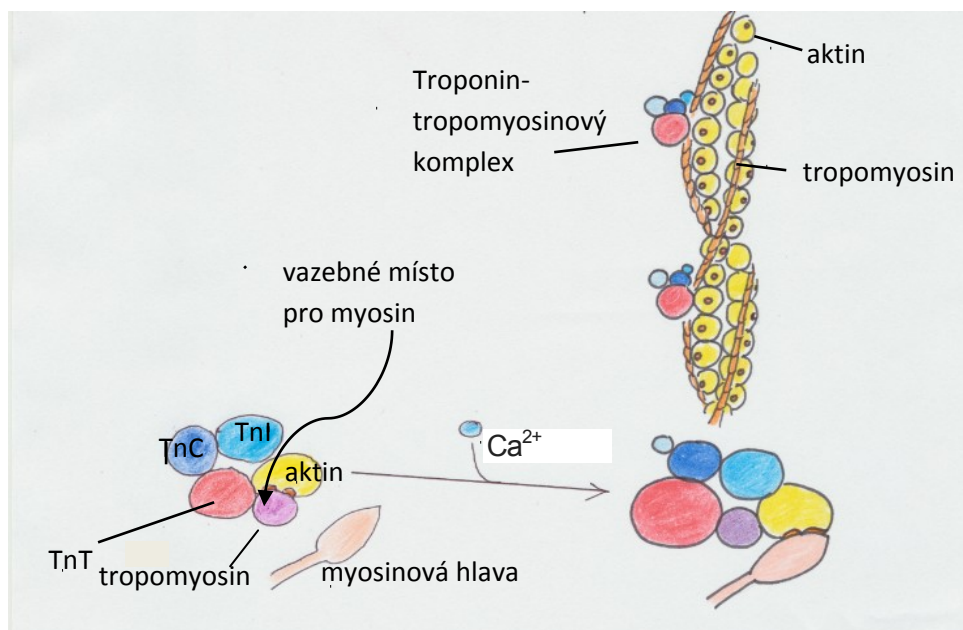


Schéma č. 4: podle KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, strana 92, volně adaptovala Mgr.Eva Šilerová.

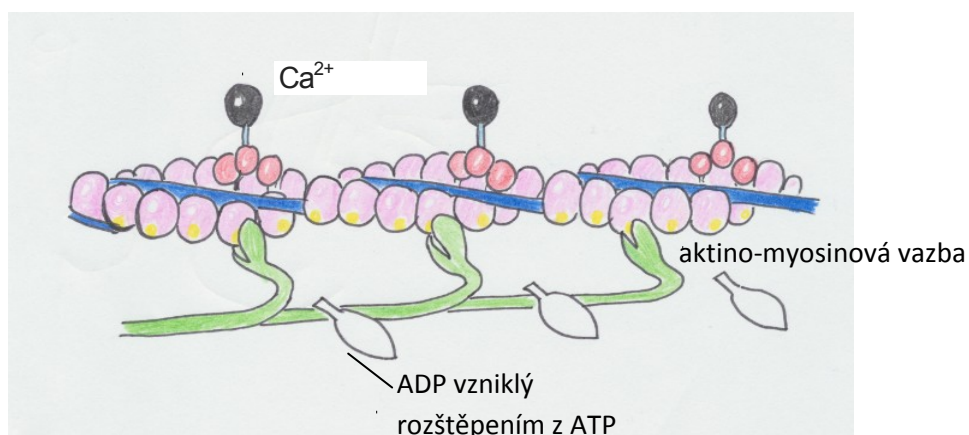


Schéma č. 5: podle KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, strana 92, volně adaptovala Mgr.Eva Šilerová.

2.2 Energetický proces vzniku troponin-tropomyozinového komplexu

Srdeční sval je ostatně jako každý jiný sval v podstatě zařízením schopné přeměňovat chemickou energii na mechanickou. Základním energetickým zdrojem svalové kontrakce je hydrolýza ATP. ATP se resyntetizuje z ADP přidáním fosfátu. Tato reakce je energeticky kryta rozštěpením glukosy na vodu a oxid uhličitý. Další energeticky bohatou sloučeninou je kreatinfosfát, který při hydrolýze na kreatin a fosfát uvolní potřebnou energii. Naopak regenerace kreatinfosfátu probíhá při oxidativním metabolismu v mitochondriích. Při zátěži svalu je kreatinfosfát hydrolyzován mezi hlavičkami myosinu a aktinovými vlákny, čímž se uvolní energie pro vznik kontrakce.

Zcela zásadní je vazba kalcia na troponin-tropomyosinový komplex. Kalcium je skladováno v sarkoplazmatickém retikulu, odkud je uvolňováno prostřednictvím napětově řízených ryadinových kanálů a dále také ATP-dependentní pumpy. Sarkolemálně jsou umístěny kanály typu L a T, které zprostředkují výměnu s okolím buňky. Kanály typu L hrají významnou roli v genezi arytmií.

Metabolismus kardiomyocytu je primárně kryt jednak z mastných kyselin, dále ze sacharidů – cestou Krebsova cyklu. Pro fyziologický myokard je typická tato oxidační cesta za přítomnosti dostatku kyslíku. Při nepřítomnosti kyslíku dochází ke vzniku energie anaerobním metabolismem laktátu, kdy vzniká mnohonásobně méně energie, tato situace má na myokardiální buňku destrukční dopad. Při ischemii dochází v mitochondriích k přesmyku aerobního na anaerobní metabolismus v mitochondriích, kromě nedostatku kyslíku vázne také odvod kyselých metabolitů anaerobního metabolismu, což vede k hromadění kyselých metabolitů (zejména laktátu) uvnitř mitochondrie, postupně dochází k otoku mitochondrií, ztrátě jejich funkce, prasknutí mitochondriální stěny a k influxu těchto kyselých metabolitů do cytoplasmu kardiomyocytu a k odúmrti kardiomyocytu (ref. 5, strana 58)

3 Izoformy troponinů

Jednotlivé strukturální typy troponinu jsou kódovány samostatnými geny ostatně jako všechny proteiny. Troponiny obecně jsou obsaženy ve všech příčně pruhovaných svalech (kosterní, srdeční sval). Podle lokalizace existují jejich jednotlivé isoformy (sf-svalová pro rychlá vlákna, ss svalová pro pomalá vlákna a c- kardiální). Troponin C je kalcium dependentní vazná komponenta troponinu, která má rovněž všechny isoformy, které se ale exprimují v obou tkáních (jak srdečním, tak kosterním svalu) Detekce troponinu C v séru tak postrádá diagnostický smysl, protože není specifický k myokardu (ref. 3, strana 11).

U troponinu T může vlivem alternativního kombinatorního sestřihu (splicingu) dojít ke vzniku mnoha mRNA, a tak ke vzniku mnoha isoform troponinu. Za určitých patologických onemocnění kosterního svalu může dojít k expresi kardiální formy troponinu T v kosterním svalu, jedná se ale spíše o raritní situaci (ref. 3, strana 12). Konečně troponin I může být zdrojem chybné diagnostiky u novorozenců a kojenců do 9 měsíců věku, protože do 20. týdne fetálního vývoje jsou exprimovány v srdci i kosterních svalech pouze svalové nikoliv kardiální formy a tyto přetrvávají několik měsíců po narození, kdy je myokard ještě schopen regenerace metaplázií, tato přibližně v 9. měsíci věku ustává. Výskyt izoform troponinů v myokardu se tedy mění v závislosti na ontogenetickém vývoji jedince, syntéza je kódována příslušnými geny, viz tab. č. 1 (Volně adaptováno podle: ENGLIŠ, Miroslav; ŠOCHMAN, Jan. *Srdeční troponiny v klinické praxi*. TAC-TAC agency, 2009, strana 9-13):

tabulka č. 1

Troponin	isoforma	gen
Troponin C	sTnCf	3p21.3
	sTnCs	3p14.3
Troponin I	sTnIf	není známo
Troponin I	sTnIs	1q12
Troponin I	cTnI	19p13.2

Troponin T	sTnTf	11p.15.5
Troponin T	sTnTs	19q13.4
Troponin T	cTn	1q32
Vysvětlivka: první malé písmeno sTn nebo cTn značí, zda je izoforma svalová či kardiální, naopak písmeno za sTn, tedy sTn f značí, že jde o izoformu rychlých resp. pomalých (sTn s) vláken		

Ve fetálním myokardu je, jak již bylo výše zmíněno, do 20. týdne ontogenetického vývoje přítomen Troponin I charakteristický pro pomalá kosterní vlákna. V dospělém myokardu je naopak přítomna srdeční forma Troponinu I, tato se v kosterním svalu dospělých jedinců nevyskytuje. Je tak zaručena jeho kardiospecificita.

U neonátů a kojenců jsou však přítomny obě formy troponinu I (jak svalová pro pomalá vlákna, tak srdeční). Svalová forma převažuje do 2. týdne postnatálního života, nicméně v séru je detekovatelná až do 9. měsíce života. Troponin I tedy není spolehlivým diagnostickým markerem myokardiálního poškození u kojenců a novorozenců.

Troponin T (myokardiální forma) je v drtivé většině obsažen v myokardu již v průběhu prenatalního vývoje, dělí se ještě na čtyři izoformy 1-4, kdy v drtivé většině je exprimována izoforma 2. Po porodu nabývá na významu izoforma 3, která pak tvoří většinu dospělého myokardu. Jak bylo výše uvedeno, ustává syntéza troponinu v průběhu 1. roku postnatálního života, což je jedním z důvodů, proč dospělý myokard nedokáže spustit reparační proces v případě poškození a reagovat tak metaplázií – jakkoliv reexprese syntézy fetální formy troponinu T byla v dospělém myokardu popsána. Podíl takto obnovené syntézy kontraktilních proteinů je klinicky zanedbatelný (ref. 3, stránka 9-13, ref. 6), tento jev provází patologické stavy a má spíše diagnostický význam než aby představoval pro daného pacienta nějakou výhodu. Z výše uvedeného vyplývá úplná kardiospecificita troponinu T i I ke kardiomyocytu dospělého srdce.

4 Detekce myokardiálního poškození pomocí troponinů

4.1 Mechanismy myokardiálního poškození

4.1.1 Mechanismy ischemického poškození myokardu

Mechanismus uvolnění troponinu z kardiomyocytu je poměrně zdlouhavý proces. Nedostatek kyslíku vede k přesmyku oxidativního metabolismu v anaerobní v mitochondrii (ref. 2, strana 36 a 110), následný vznik kyselých metabolitů způsobí poruchu celistvosti mitochondriální sarkolemy a influx kyselých metabolitů do cytosolu kardiomyocytu, tento proces ústí v poškození myokardiální buňky, dojde k poškození integrity buněčné stěny s odúmrťí kardiomyocytu mechanismem nekrózy.

Jak bylo uvedeno výše, je troponin v kardiomyocytu převážně vázán na kontraktilní proteiny. Troponin T je vázáný z 92–94 %, troponin I z 96–97 %. Ostatní troponin je volný v cytosolu, strukturálně je však zcela identický s troponinem, který je navázán na kontraaktilní proteiny (4).

Při rozvoji ischemického infarktu dochází k vývoji nekrózy postupně, jde o jev modifikovaný mnoha faktory (3), jako je preconditioning (Murray et al. – 7), postconditioning (8), délka ischemického infarktu, míra obturace koronárního řečiště.

Dále závisí na lokalizaci ischemického infarktu napříč stěnou levé komory: subendokardiální lokalizace je výrazně náchylnější na ischemické poškození oproti epikardiální lokalizaci. Hranici mezi poškozenou a zdravou tkání nelze vnímat jako ostrý předěl, spíše jako „ohroženou zónu“ (Engliš – 3, strana 31, Ošťádal – 9). Uvolňování troponinu z nekrotické tkáně tak probíhá v řádu hodin až dnů, samotné uvolňování troponinu po ischemickém infarktu začíná za 1-2 hodiny, laboratorně je spolehlivě detekovatelné za 4 hodiny. V klinické praxi se doporučuje opakovaný odběr za 6-9 hodin (10), při diagnostických rozpacích již za 3 hodiny (11).

Sama ischemie spouští také apoptotickou kaskádu (3, strana 45) a samotná apoptotická tělíčka také obsahují detekabilní fragmenty troponinu (12).

Dalším způsobem je uvolnění fragmentů troponinů v tzv. „myocardial blebs“ (13,14). Myocardial blebs jsou výchlípkami sarkolemy, které utvoří váčky, v kterých jsou fragmenty troponinu také detekovatelné. Ischemické poškození myokardu je jedním ze stimulů spouštějících formaci myokardiálních blebs (15).

K tvorbě myokardiálních blebs dochází při poškození kardiomyocytu v oblasti Z linie. Při tvorbě myokardiálních blebs nemusí nutně dojít k buněčné smrti. O tom, zda detekabilní troponin v séru automaticky znamená ztrátu myokardiální masy či nikoliv se vedou spory. (Engliš – 3, La Gerche – 16, Chen – 17). Protože při uvolnění výše popsaných váčků (blebs) zůstává patrně kardiomyocyt nadále funkční.

4.1.2 Možné mechanismy neischemického poškození myokardu

Při ischemickém poškození myokardu je významně akcentován nejen nedostatek kyslíku v tkáni, ale zejména vážné odvod toxických metabolitů z postižené oblasti (2). Oproti tomu je nepochybně myokard poškozován i při pouhé hypoxémii – pacienti s CHOPN, nemocní s paroxysmy tachykardie, kdy dochází k výraznému zkrácení diastoly a k horšímu plnění koronárních tepen. Tento mechanismus je přítomen u tzv. „infarktu 2. typu“ podle Třetí univerzální definice infarktu myokardu z roku 2012 jak ho definuje Evropská kardiologická společnost (18). Tato poměrně kontroverzní definice je dosud předmětem četných diskuzí odborné kardiologické veřejnosti. Samo označení infarkt je v tomto konkrétním případě značně zavádějící, protože tím z patofyziologického hlediska rozumíme koagulační nekrózu na podkladě aterotrombózy nasedající na nestabilní koronární plát. Nic z této definice situace při infarktu 2. typu nesplňuje.

Dalším mechanismem je dilatace srdečních oddílů ať již při selhání levé komory (19), nebo při přetížení pravé komory (20,21,22). Dále lze ostatní mechanismy poškození myokardu zahrnout do skupiny toxických substancí působících na myokard. Jedná se o sepsi (23–30) a přímý toxický vliv metabolitů a dále TNF alfa a interleukinu 6. Poškození myokardu nadměrnou zátěží vlastních katecholaminů je detailně popsáno u CMP (31–33) a dále u Takotsubo kardiomyopatie (34), nebo renální insuficience (35–38). Obecně jde opět buď o poruchu integrity buněčné stěny s následnou totální destrukcí kardiomyocytu nebo pouze o částečné poškození sarkolemy například u septických nemocných, kde byla popsána zvýšená permeabilita sarkolemální membrány s možností úniku troponinových fragmentů

transmembranozně (Favory – 39). Dalším kontroverzním tématem je poškození myokardu kardiotoxickou chemoterapií. Rozvoj dysfunkce levé komory je znám fenoménem doprovázejícím léčbu zejména antracyklinovými deriváty, nález positivity troponinu je spíše pozdní, někteří autoři po podávání antracyklinů dokonce elevaci troponinu nepopisují (40). Odběr troponinu před podáním kardiotoxické chemoterapie je ale standardem. Zejména u dětské populace je popsána elevace troponinu již před zahájením léčby, což je vysvětlováno maligní infiltrací srdce (lymfomy) (ref. 41).

Konečně přichází také v úvahu prosté mechanické poškození myokardu ať již při tupém či ostrém poranění srdce (bodnutí), případně iatrogenní poškození při zavádění kardiostimulačních přístrojů, všechny tyto situace rovněž působí drobné srdeční poranění a odrazí se v elevaci troponinu v séru. Ať již je mechanismus poškození myokardu jakýkoliv, zpravidla k odúmrti části myokardu dochází.

Tyto mechanismy uvolnění molekuly případně fragmentů troponinu z kardiomyocytu způsobují nález detekabilního troponinu v séru i u jiných onemocnění než čistě ischemického postižení srdečního svalů. Velice často jde o již výše zmíněnou sepsi. Starší pacienti přijímaní do nemocnice s atypickými obtížemi vykazují pozitivitu troponinu a jsou často chybně klasifikováni jako nemocní s akutním koronárním syndromem a mohou být i chybně léčeni.

5 Detekce troponinu v séru

5.1 Preanalytická fáze detekce troponinů v séru

V současné době existuje v České republice 11 standardně používaných diagnostických setů k diagnostice srdečních troponinů. 9 je používáno pro stanovení troponinu I a pouze 2 pro troponin T, v podstatě jde pouze o modifikaci 1 setu pro troponin T firmy Roche©.

Komerčně dodávané soupravy ke stanovení troponinu jsou založeny na principu heterogenních imunoesejí. Pro správné stanovení hodnot musí být dodržen preanalytický postup. Odběr by měl být prováděn za pomoci standardních vakuových pomůcek (např. systém Vacutainer firmy Becton, Dickinson and Company©). Při odběru není důležité lačnění, optimální je dobrá hydratace pacienta, která minimalizuje riziko hemolýzy vzorku, při které se další analýza nedoporučuje (3). Samotný odběr je prováděn do zkumavek K3DTA při standardním zaškrvení paže škrtdlem o šíři minimálně 2 cm. Krev je jehlou odebrána optimálně z kubitální žíly. Vzorek je buď okamžitě transportován do laboratoře k centrifugaci a následné analýze, nebo je hluboce zmrazen na -20°C po dobu max. 1 roku. Při rozmrazení se nedoporučuje opětovné zamrazování vzorku (42).

5.2 Princip stanovení hladiny troponinu v séru

Po centrifugaci dochází nejprve k navázání analytu specifickou protilátkou na vhodný povrch (mikročástice, reagenční kyvety). Následně dochází k vazbě druhé protilátky, která je značená indikátorem (chemiluminiscence, fluorescence, elektrochemiluminiscence). Použité protilátky musí být zaměřeny na minimálně dva epitopy molekuly troponinu. Bývají umístěny v centrální části polypeptidového řetězce troponinu, který je rezistentní vůči proteolýze.

Při analýze jsou zvažovány vlivy užívané medikace, vliv použitých separačních gelů, je potřeba zohlednit přítomnost fibrinových mikrosraženin nebo lipoproteinových agregátů. Vyšetření nelze provést u nemocných léčených medikamenty na bázi monoklonálních protilátek. Při analýze může dojít k nespecifické interferenci. Rovněž může být ovlivněna analýza sér osob s vysokou hladinou heterofilních protilátek nebo pozitivitou revmatoidního faktoru. Při stanovování hladiny troponinu je potřeba se zaměřit zejména na oblast nízkých hodnot, protože zde je výsledek důležitý pro další klinické rozhodování (18). V klinické praxi

musí každá laboratoř mít definovanou mez detekce (LOD – limit of detection), což je nejmenší hodnota, která je ještě zobrazena jako číslo, zjistí-li diagnostika nižší koncentraci troponinu, není jeho číselné vyjádření validní a je potřeba uvést, že vzorek je pod limitem detekce. Základní jednotkou pro stanovování hodnot troponinu je ug/l, nověji ng/l. Další definovanou hodnotou je 99. percentil výskytu koncentrace v obecné (zde dospělé) populaci. Metody pracují s tzv. variačním intervalem $Cv \text{ anal.} \leq 10\%$ Variační koeficient je podíl směrodatné odchylky a absolutní hodnoty její střední hodnoty (43) a k hodnotě 99. percentilu se přičítá. Výsledný součet tak představuje cut-off hodnotu ve smyslu positivity či negativity nálezu.

Jako každé měření ale i stanovování troponinu je zatíženo analytickou chybou ve smyslu zcela chybných měření. Proto je stanovován tzv. interval spolehlivosti (konfidenční interval CI), standardem je hladina 95 %.

Další veličinou vyskytující se často v literárních zdrojích je tzv. URL (upper reference limit), někde též URV (upper reference value). Je třeba říci, že je tato často zcela nesprávně interpretovaná. Opět jde o čistě statistický pojem, který stanovuje dolní a horní mez statistického rozdělení při stanovení sérového troponinu v běžné populaci v rozmezí 2,5-97,5 %. URL tedy odpovídá 97,5 percentilu normálního rozložení hodnot troponinu v běžné populaci. To že, pozitivitu troponinu hodnotíme výše od hodnoty dané součtem 99. percentilu výskytu troponinu v populaci + 10% variační koeficient je dané čistě konsensem expertů, nikoliv výsledem statistických analýz (ref. 3, strana 25).

V neposlední řadě je důležité také zmínit ROC AIM cut-off, kdy ROC (receiver operating curve) je křivka, která má optimálně tvar hyperboly a znázorňuje vztah mezi senzitivitou a specificitou daného testu. Historicky byla totiž standardem pro diskriminační rozhodnutí u akutních koronárních syndromů CKMB a jednotlivým situacím byly přiřazeny mezní hodnoty CKMB. Pro troponin jsou tyto hodnoty ověřeny právě ROC analýzou, kdy optimum leží mezi ROC hodnotami 0,75–1,00. Takový test můžeme prohlásit za vysoce senzitivní a specifický (Engliš – 3, strana 25, Jabor 44).

Na závěr této podkapitoly je potřeba ještě zmínit princip delta. Jde o princip, který vychází z dynamiky kardiospecifických markerů v kratším čase než bylo dosud obvyklé a používá se pouze v diagnostice akutního koronárního syndromu u nemocných s klinickými případně EKG

známkami akutní ischémie myokardu. Dle doporučení ESC je při jakémkoliv myokardiálním postižení prováděn vstupní odběr troponinu, dále za 6–9 hodin (45), dle doporučení z roku 2011 lze provést při podezření na akutní infarkt myokardu druhý odběr již za 3 hodiny (46). U principu delta vycházíme z malých změn (zejména nárůstu) troponinu za 1 až 2 hodiny od prvního odběru. V zásadě se princip delta používá buď jako procentuální nárůst hodnoty troponinu oproti bazální hodnotě – Reichlin (47) užívá 25%, Janota (48) udává 20%, nebo jako hodnota absolutní.

Reichlin (47) dále ve své práci, kde bylo zařazeno 836 nemocných s akutním myokardem infarktu, udává absolutní hodnotu pro delta koncentraci 0,07 ug/l pro high sensitivity troponin T a 0,20 ug/l pro troponin I za 2 hodiny po prvním odběru, konstatuje vyšší přínos absolutní hodnoty delta než pouze relativní.

Mueller (50) považuje u skupiny pacientů s NSTEMI za diskriminační hodnotu delta u hsTnT 0,092 ug/l s pozitivní prediktivní hodnotou 48,7 % a negativní prediktivní hodnotu 96,5 %, u populace pacientů se STEMI považuje za diskriminační hodnotu delta u hsTnT 0,069 ug/l s pozitivní prediktivní hodnotou 82,8 % a negativní prediktivní hodnotu 93 %, opakovaná analýza byla také provedena po 2 hodinách.

Opakovaný odběr tedy může být proveden za 1–2 hodiny po vstupním odběru (Reichlin – 47, Janota – 49, Mueller – 50), kdy k bazální hodnotě troponinu, která nemusí být nutně menší než 99. percentil se připočte hodnota delta (dle autorů u hs troponinu T 0,070–0,100 ug/l, u troponinu I hodnota závisí na použitém diagnostickém kitu) a pokud druhá naměřená hodnota troponinu převyšuje tento součet, je akutní koronární syndrom pravděpodobný.

5.3 Zvláštnosti při stanovení troponinu T a I

Pro trvající patent na stanovování troponinu T je celosvětově užívaný systém Cobas od firmy ROCHE. Jedná se o soupravu používající monoklonální myší protilátku M7, která je zaměřena na epitop cTnT tvořený aminokyselinovými rezidui v poloze 125–131 a rutheniem značenou monoklonální protilátku (M11.7). Oba epitopy nejsou homologními se svalovou či embryonální formou troponinu T. Jsou tak absolutně kardiospecifické. Výhodou unifikovaného systému je také skutečnost, že absolutní hodnoty naměřených výsledků jsou celosvětově porovnatelné, u nemocných překládaných mezi jednotlivými nemocnicemi

a klinikami tak lze hodnotit dynamiku troponinu a dovozovat průběh myokardiálního poškození a sledovat dynamicky vývoj onemocnění. Stechiometricky lze stanovit objem poškozeného myokardu. Zcela odlišná situace panuje u troponinu I. V současné době existuje 9 různých souprav. Každá metoda se liší použitím kalibrátorů a použitých protilátek. Rozdíly v analytické citlivosti mohou způsobit rozdílnou záchytnost kardiovaskulárních komplikací (3,51). Pro názornost uvádím několik nejpoužívanějších systémů (Volně adaptováno podle: ENGLIŠ, Miroslav; ŠOCHMAN, Jan. *Srdeční troponiny v klinické praxi*. TAC-TAC agency, 2009, strana 19-20). Tabulka č. 2

Stanovovaný Tn	Analytický měřicí systém	Mez detekce (LOD) ug/l	99. percentil refer. souboru ug/l	Cut-off hodnota na úrovni CV anal. ≤10%	ROC-AIM cut-off
Výrobce					
TnI					
Abbot Laboratories	Architect	0,009	0,028	0,032	0,3
Bayer–cTnI ultra	Centaur	0,006	0,04	0,03 (CV odečten)	0,78
Beckmann- Coulter	Accu	0,01	0,04	0,06	0,5
Siemens (Dade- Behring)	Dimension RxL	0,04	0,07	0,15	---
Siemens (DPC)	Immulite 2500	0,1	0,2	0,32	0,9
TnT					
Roche Diagnostics	Elecsys E170	0,01	0,01	0,03	0,1
Roche Diagnostics- high sensitive	Elecsys E170	0,001	0,013	0,013	0,1

5.4 Normální hodnoty troponinů

Normální hodnota troponinu je stanovena jako 99. percentil výskytu hladin ve zdravé referenční populaci stanovené s analytickou přesností $\leq 10\%$, respektive hodnota, která je nižší.

Pro high sensitivní troponin T (Roche©) jde o hodnotu 0,013 ug/l (ref. 3, strana 20), pro systémy stanovující troponin I jsou jednotlivé hodnoty kalibrovány ve vztahu k použitým diagnostickým setům, například set použitý v naší práci byl od firmy Abbott, systém Architect, 99. percentilu s danou odchylkou odpovídala hodnota 0,06 ug/l. Jako referenční populace je daná dospělá populace (ref. 3, strana 19). Zpravidla se jedná o jedince ve věku 17–60 let.

Se vzestupující senzitivitou užitých esejí můžeme vysledovat několik specifických problémů: Zejména jde o pacienty vysokého věku trpící přidruženými chorobami jako je renální insuficience, srdeční selhání, plicní embolie, CMP, takotsubo kardiomyopatie a jiné. (3,19,21,52–53). Tyto diagnózy ovlivňují signifikantně hladiny troponinu. Pro tyto onemocnění jsou typické nízké hladiny troponinu přesahující ovšem 99. percentil. Takoví nemocní tak mají hodnoty troponinu zvýšené permanentně a diagnostický význam při případné ischemii se ztrácí. U těchto nemocných jde při podezření na akutní koronární syndrom zvážit použití principu delta.

Na druhé straně stojí fakt, že přisuzovat nízké zvýšené hodnoty troponinu pacientově polymorbiditě bez další klinické interpretace je nesprávné. Ač nízké hladiny nemusí signalizovat přítomnost akutní ischemie, jejich prediktivní význam stran pacientovy prognózy se diskutuje: Schwinkelsova práce z roku 2006 sice shrnuje, že nemocní bez bolesti na hrudníku s pozitivitou troponinu I měli vysokou 1 roční mortalitu 63 % (v reálu šlo však pouze o 26 jedinců, polovina z nich zemřela na srdeční onemocnění) – (ref. 36), naopak práce Mayera O. jr z roku 2014, která stanovovala troponin I u nemocných po infarktu (subanalýza studie EUROASPIRE III) toto nepotvrzuje (55).

U troponinu T je situace složitější, počet pozitivních nálezů u polymorbidních pacientů, například se stabilizovaným srdečním selháním, bez nálezu akutního koronárního syndromu je vyšší (56) – konkrétně 46 % souboru.

Podobná situace je i na druhé straně věkového spektra: U novorozenců je normální hodnota troponinu T pravděpodobně vyšší než u zdravých dospělých. Práce Adamcové (57) udává analýzou 10 vzorků pupečnickové krve zdravých novorozenců hodnotu troponinu T $0,05 \pm 0,04$ ug/l, která je čtyřikrát vyšší než mezní hodnota (99. percentil) v dospělé populaci, (99. percentil hodnot zdravé novorozenecké populace bude patrně ještě vyšší, z takto malého vzorku nelze spolehlivě spočítat). Oproti tomu práce Clarka (58) toto v souboru 242 novorozenců nepotvrdila. Zvýšené hodnoty troponinu I v pupečnickové krvi jednoznačně známy nejsou: Nízké hodnoty troponinu I i T u 85 zdravých novorozenců konstatuje Trevisanuto (54), naopak soubor třinácti asfyktických novorozenců v jiné práci stejné autorky (59) vykazuje jasnou pozitivitu troponinu I. Práce Katiací (60) na vzorku 206 zralých novorozenců jednoznačně zvýšené hodnoty troponinu I prokazuje.

Výsledky prací stanovujících u novorozenců troponin I ovšem mohou být zpochybněny, protože ve fetálním období a do 9. měsíce postnatálního vývoje je v srdci exprimována svalová forma troponinu I, exprese kardiální formy troponinu I vzrůstá postupně, komerční testy při myokardiálním poškození detekují pochopitelně pouze srdeční formu troponinu I. Interindividuálně tedy mohou hodnoty troponinu I v peripartálním období vykazovat značné odchylky, užití troponinu I u této věkové skupiny tedy není jednoznačně doporučeno (ref. 3, strana 12).

Zvýšené hodnoty troponinu u zdravých novorozenců mohou pravděpodobně souviset s fyziologickou hypoxémií během porodu (59,61), práce, které stanovovaly troponin v pupečnickové krvi, ovšem takto jednoduše interpretovat nelze, tam je interval na vyplavení troponinu příliš krátký a jeho elevace může souviset obecně se stresovým naladěním organismu během porodu (61). Nastavení 99. percentilu v této věkové skupině však není a nebude jednoduché, otázkou je, zda to má pro danou věkovou skupinu (novorozenci) zásadní klinický význam.

5.5 Sérová dynamika hladin troponinu při myokardiálním poškození

Jak již bylo řečeno výše je troponin v kardiomyocytu většinou navázán na svalová filamenta, malá část je ho přítomna v cytoplasmě. Při poškození kardiomyocytu tedy rozeznáváme jednak rychlý únik solubilního troponinu, který je patrný již za 1–2 hodiny po působení patologické noxy. Dále nastupuje poměrně dlouhé období trvající od několika hodin do 10 až 15 dní, během kterého dochází k proteolytické degradaci troponin-tropomyosinového komplexu. Prvních 10 hodin je nárůst sérových hladin troponinu poměrně pomalý. Během tohoto složitého děje dochází k postupnému strukturálnímu uvolňování troponinu, proteolýza postihuje nejprve N a C terminální části cTn, relativně odolnější jsou centrální části, které mohou být zachovány z 80% i 5 dní (62–64), právě větší resistance troponinu I k proteolýze může vést k zablokování centrálních epitopů a k změně imunoaktivitě a k falešně nižšímu výsledku (3, stránka č. 14). Klinicky považujeme při diagnostice myokardiální léze za smysluplné vstupní odběr a dále kontrolní za 6–9 hodin (45). Výjimkou je aplikace „principu delta“ – viz kapitola 5.2.

5.6 Ostatní markery myokardiálního poškození

Dříve užívané markery jako například CKMB a myoglobin postrádají v dnešní době na klinickém významu. CKMB lze alternativně užít v situaci, kdy troponin není k dispozici, jeho senzitivita a specificita je ale významně nižší. V České republice taková situace s výjimkou technické poruchy laboratorního analyzátoru troponinu nepřípadá v úvahu. CKMB lze použít v diagnostice reinfarktu myokardu s krátkým odstupem po prvním infarktu, kdy je hladina troponinu ještě vysoká. Myoglobin jakožto zcela nespecifický marker svalového poškození byl používán pro svůj rychlý nástup v rámci rule-out protokolů, aktuálně však v algoritmu diagnostiky akutního koronárního syndromu významné místo nemá.

6 Problematika trvalé kardiostimulace

6.1 Anatomie a fyziologie převodní soustavy srdeční

Srdeční vzruch je tvořen v sinoatriálním uzlu, který sedí na stropu pravé síně. Sinoatriální uzel obsahuje buňky, které generují akční potenciál s pomalou depolarizací. Pomalá depolarizace je charakterizována následujícími vlastnostmi: Klidový potenciál dosahuje méně negativních hodnot, dále proces depolarizace je pomalejší, neboť není podmíněn otevřením rychlých Na^+ kanálů, ale otevřením ryze specifických, pomalejších Ca^{2+} kanálů.

Od počátku depolarizace je srdeční buňka absolutně nedráždivá (refrakterní), následuje relativní refrakterní fáze, kdy lze kardiomyocyt aktivovat pouze nadprahovým impulzem, teprve následně je možná aktivace standardním impulzem, neboť již došlo k reaktivaci napěťově řízených sodíkových kanálů kardiomyocytu.

Vlna depolarizace se šíří od sinusového uzlu po svalovině obou síní k AV uzlu, síňová depolarizace je ukončena za cca 0,1 s., protože rychlost vedení impulzu po svalovině síní činí cca 1m/s. Následně se vzruch šíří na AV uzel, kde dochází k dalšímu zpoždění – opět cca 0,1 s. Součtem obou intervalů se dostaneme k hodnotě 0,2 s., což je obvyklá hodnota PQ intervalu na EKG, který tyto děje odráží. Mechanická odpověď síňového myokardu (kontrakce) následuje. Dále probíhá vedení vzruchu Hisovým svazkem, Tawarovými raménky a následně Purkyňovými vlákny což představuje fyziologické zpoždění 0,08–0,10 s. Teprve poté následuje mechanická odpověď levé komory. (2)

Poruchy geneze vzruchu a vedení mohou podmiňovat různě významné poruchy rytmu, nejčastěji bradykardického rázu. Poruchy geneze mohou být vrozené, pak bývá aktivováno náhradní centrum srdeční automacie, které je lokalizováno supraventrikulárně, případně v oblasti síňokomorové junkce. Získané poruchy SA uzlu bývají spíše na degenerativním podkladě, porucha se může manifestovat jako bradykardie, případně zástava SA uzlu, nebo jako tzv. syndrom tachykardie-bradykardie.

Mezi poruchy šíření elektrického impulzu patří AV blokády, které jsou zpravidla degenerativní etiologie, méně častá je postinfekční etiologie. Jedná se buď o borreliovou

etiologii, která působí většinou přechodnou AV blokádu, nebo etiologii difterickou. Záškrt se naposledy na našem území významněji vyskytoval v meziválečném období a v současné době tak můžeme pozorovat tuto diagnózu maximálně jako import z jiných zemí, zejména bývalých států Sovětského svazu (aktuálně 50 000 nemocných). Patofyziologicky jde o přímý toxický vliv difterického toxinu na myokard. AV blokáda může být trvalá nebo dočasná. Výskyt přechodné AV blokády je markerem dobré prognózy, naopak výskyt raménkové blokády signalizuje horší prognózu (65). Nakolik může anamnesticky v dětství prodělaný záškrt přispívat k rozvoji AV blokády ve vysokém věku je značně diskutabilní, spíše se jedná o čirou spekulaci, rozvoj AV blokády nebo raménkové blokády je totiž spíše projevem tíže difterického poškození myokardu než čistě toxického poškození převodního systému srdečního (65).

6.2 Trvalá kardiostimulace

6.2.1 Definice pojmů

Kardiostimulace je metoda elektroimulzoterapie, která se používá k úpravě srdečního rytmu při vesměs bradyarytmických poruchách. Metodu můžeme rozdělit na dočasnou a trvalou. Vzhledem k tomu, že dočasná kardiostimulace není předmětem našeho zájmu v předkládané studii, nebudu se jí dále věnovat. Indikace pro zavedení trvalého kardiostimulátoru vycházejí z aktuálních odborných doporučení – Volně adaptováno podle: Táborský a spol. (66): tabulka č. 3.

Indikace k implantaci kardiostimulátoru u pacientů s trvalou bradykardií		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň znalostí
1/ Onemocnění sinusového uzlu. Implantace kardiostimulátoru je indikována, pokud mohou být obtíže jednoznačně vysvětleny bradykardií.	I	B
2/ Onemocnění sinusového uzlu. Implantace kardiostimulátoru může být doporučena, pokud jsou obtíže pravděpodobně způsobeny bradykardií, i když důkazy nejsou přesvědčivé.	IIb	C

3/ Onemocnění sinusového uzlu. Implantace kardiostimulátoru není indikována u pacientů se sinusovou bradykardií, která je asymptomatická, nebo z reverzibilních příčin.	III	C
4/ Získaná AV blokáda. Implantace kardiostimulátoru je indikována u pacientů s AV blokádou III. stupně a II. stupně Mobitzova typu nezávisle na symptomech.	I	C
5/ Získaná AV blokáda. Implantace kardiostimulátoru by měla být zvážena u pacientů s AV blokádou Wenckebachova typu, která je symptomatická nebo je lokalizována na intrahisální nebo infrahisální úrovni dle EFV.	Ila	C
5/ Získaná AV blokáda. Kardiostimulace není indikována u pacientů s AV blokádou z reverzibilních příčin.	III	C

tabulka č. 3

6.2.2 Popis výkonu

Trvalá kardiostimulace je výkon prováděný na kardiostimulačním sále. Provoz je přísně sterilní, je nepřípustné křížení s tzv. „špinavými výkony“. K dispozici je operační stůl, rentgenový přístroj s otočným C-ramenem s možností skioskopie a záznamu vyšetření na média. Dále je k dispozici programovací přístroj pro implantovaný kardiostimulátor, sterilní stolek s nástroji a materiálem nezbytným pro ošetření rány. Samozřejmostí je monitorace vitálních funkcí, defibrilátor, dostatek léků pro řešení emergentních situací včetně kardiopulmonální resuscitace, dále je nezbytná dostupnost pomůcek pro urgentní zavedení perikardiální, případně pleurální drenáže při případném rozvoji periprocedurálních komplikací.

Nemocný je lačný, proběhne obvyklá předoperační příprava dle anesteziologických standardů, výkon se provádí v chráněném koagulu, nejčastěji se podává jedna dávka cefalosporinů III. generace. Po zarouškování a důkladné sterilizaci místa implantace je provedena lokální infiltrace kůže a podkoží anestetikem, následně je veden řez kolmo na osu

těla v podklíčkové krajině (zpravidla levé), řez musí být dostatečně hluboký, protože kardiostimulátor se umísťuje na fascii pektorálního svalu. Poté je punktována vena subclavia, punkční místo vychází z již připraveného řezu, jehla je vedena pod úhlem 45° pod klavikulu, místo vstupu do žíly se nachází zhruba v polovině průběhu klavikuly. Pod skiaskopickou kontrolou je do dutiny pravé komory zaveden vodič, po kterém je nasouvána nejprve pravokomorová elektroda. Stimulační místo v pravé komoře je optimalizováno do oblasti midsepta, umístění je kontrolováno skiaskopicky. Vzhledem k tomu, že stačí pouze orientační skiagram, používáme při snímání tzv. pulzní režim. To znamená, že rentgenka snímá operační pole pouze pulzně, zpravidla 4–8 snímků/s. Výsledný obraz je značně neplynulý avšak pro účely vyšetření dostatečný při významné redukci rentgenového záření, což je významné pro všechny osoby na implantačním sále. Následuje ověření stimulačního prahu a odporu na elektrodě, stimulační elektroda je fixována v oblasti septa pomocí spirály, která se vysune při otáčení speciální kličkou na druhém konci elektrody. Následně je pomocí plastového zavaděče zavedena síňová elektroda a následují stejné úkony. Poté je připojen připravený kardiostimulátor, elektrody se zasunou do příslušných otvorů v přístroji a dotáhnou šroubky v setu přiloženým šroubovákem. Připojený přístroj je umístěn na fascii musculus pectoralis major, vrstvy nad fascií jsou stehem adaptovány. Kůže je dle zvyklostí sešita buď vstřebatelným, nebo nevstřebatelným materiálem. Na sále probíhá také první programace přístroje pomocí programovací hlavice. Pokud je zaváděn přístroj stimulující pouze v síňovém modu (AAI) nebo v čistě pravokomorovém nastavení (VVI), probíhá procedura analogicky. Následně je nemocný navrácen na standardní lůžkové oddělení. Monitorace srdečního rytmu není zpravidla nezbytně nutná. Po krátkém klidovém intervalu na lůžku (zpravidla 6 hodin) může nemocný vertikalizovat.

Kontrolní rentgenový snímek k ověření polohy a průběhu stimulačních elektrod následuje druhý den. Na snímku kontrolujeme také případné iatrogenní komplikace (pneumothorax, hemothorax), tyto by se ovšem klinicky projevíly pravděpodobně dříve. Transthorakální echokardiografie se po výkonu standardně neprovádí, musí být však bed-side k dispozici po 24 hodin při podezření na hemoperikard a z toho resultující tamponádu srdeční. V takové situaci je standardní echokardiografie neocenitelným a velmi rychlým pomocníkem. Všechny tyto komplikace jsou naštěstí vzácné, jejich incidence je hluboce pod 1 %. První pooperační den se také provádí programovací kontrola přístroje, je ověřován stimulační práh, voltáž

a impedance baterie, probíhá kontrola snímání vlastního elektrického signálu pacienta. Následně jsou nastaveny stimulační parametry, je optimalizován pohybový senzor.

Nemocný je dimitován třetí (tedy 2. pooperační) den, jsou mu vydány pokyny stran péče o ránu. Kontrola v kardiostimulační poradně probíhá za cca 14 dní, kdy je zkontrolována operační rána, případně jsou extrahovány kožní stehy (jsou-li nevstřebatelné). Další kontrola je za cca 6–8 týdnů a poté je pacient kontrolován v půlročních intervalech (67).

6.2.3 Základní parametry kardiostimulace

6.2.3.1 Základní pojmy z oblasti kardiostimulace

Tyto termíny se v detailech často liší, každý výrobce používá u svého kardiostimulátoru určité technicky originální řešení, principiálně jsou si základní parametry, nastavení přístrojů a jejich programace podobné. (Vojáček – 67, strana 256)

- Bazální stimulační frekvence (base rate): je základní stimulační frekvence, která se přes denní dobu nastavuje v rozmezí 60–70 stimulů za minutu. Za určitých situací (mladí nemocní s nevysvětlitelnými řídkými bradykardickými příhodami) se nastavuje na 40 stimulů/min. – tzv. back up nastavení.
- Noční režim (různé označení nesoucí zpravidla poznámku „sleep“) je stimulační frekvence v nočních hodinách, typicky mezi 22.00 až 6.00 hod., nese hodnotu zpravidla 50 stimulů/min., dle preference pacienta lze časové nastavení libovolně měnit, případně nemusí být aktivován vůbec.
- Hysteréza: Je to počet stimulů, o který je vyšší stimulační frekvence versus vlastní frekvence pacienta při aktivaci přístroje. Udává se se záporným znaménkem a například stimulační frekvence 70-5/min. znamená, že kardiostimulátor je aktivován při poklesu vlastní pacientovy frekvence pod 65/min. a stimulační frekvence je 70/min. Smyslem hysterézy je omezit časté spínání a vypínání kardiostimulátoru u pacientů s vlastním rytmem blízkým „base rate“. Některé přístroje nepoužívají hysterézu ale tzv. „rate smoothing“, algoritmus, který činí kardiostimulaci plynulou.

Zásadní význam má hysteréza u pacientů s vagotonií a vasovagálními synkopami, typicky u mladých žen, kdy nastupující vagotonus vede k rychlému poklesu vlastní srdeční frekvence pod 40 pulzů/minutu a smyslem kardiostimulace je dodat sérii rychlých impulzů (např. 80/min) k zabránění kolapsu. Programace tak vypadá 80-40/min, hysteréza je tedy 40. Po zabránění kolapsu zpravidla následuje fáze aktivace srdečního sympatiku a pacientova frekvence zpravidla převyšuje stimulační frekvenci (zde konkrétně 80/min) a přístroj je inhibován. V opačném přístroji by byl pacient stále stimulován, což je zejména u mladých pacientů nepříznivé (66).

- Síňokomorové zpoždění (AV delay) je zpoždění při kterém komorová elektroda „čeká“, zda se elektrický impulz ze síně (ať vlastní, nebo stimulovaný) převede na komory a je tak komorovým kanálem zaznamenán (senzován). V takovém případě je komorová elektroda inhibována a stimulační impulz nevydává. AV delay je nastaven buď fixně (max. 300 msec) nebo dynamicky v závislosti na srdeční frekvenci přímo úměrně klesá (většinou do pásma fyziologických hodnot AV intervalu 120–200 msec.). Při nastavení AV intervalu jsou uplatňovány 2 pohledy: krátký (fyziologický) AV interval vede k lepšímu plnění srdečních komor, což optimalizuje tepový objem. Z toho profitují hlavně pacienti se srdečním selháním. Na straně druhé ponechat možnost dlouhého AV zpoždění vede ke snížení procenta pravokomorové stimulace což je výhodné z hlediska omezení rozvoje tzv. „poststimulační kardiomyopatie“. Jde o fenomén, kdy dlouhá a častá (zejména hrotová) pravokomorová stimulace vede k projevům interventrikulární dyssynchronie, poklesu ejekční frakce a klinickým projevům srdečního selhání. (66, 68)
- Maximal tracking rate: maximální frekvence, která je ze síní kardiostimulátorem převáděna na komory v poměru 1:1
- Mode switch: opatření, které souvisí s výše uvedeným parametrem, při trvající tachykardii o definované frekvenci, se režim DDD přepne na DDI. Definovaná frekvence musí být maximálně rovna maximal tracking rate.
- Frekvenční senzory: Jde o zařízení pro léčbu pacientů s chronotropní inkompetencí, kteří nejsou schopni při zátěži vyvinout adekvátní tachykardii. Přítomnost frekvenčního senzoru poznáme podle písmene R (rate responsive), nebo označení CLS (u přístrojů firmy Biotronic©) v názvu přístroje, označení se také uvádí v mezinárodním NBG kódu. Principiálně jde zpravidla o mechanické senzory

(piezoelektrické krystaly, které při změně pohybu pacienta se pohybují rovněž a mění svou konformaci), případně složitější systémy měří podíl změny tlakového gradientu a změny času na trikuspidální chlopni $\Delta p/\Delta T$ nebo již zmíněný systém CLS, který zaznamenává změny impedance na komorové elektrodě v souvislosti s koncentrací vlastních katecholaminů pacienta.

- Impedance: Ohmický odpor (Ω) na přechodu elektroda–tkáň
- Elektrický stimulus: Je definován zpravidla hodnotou stimulačního napětí U (V), z Ohmova zákona ($R=U/I$) ovšem vyplývá souvstažnost se stimulačním proudem, a hodnoty tak lze udávat i v jednotkách proudu I (mA). Používané napětí se pohybuje v hodnotách 1–5 V, jde o stejnosměrný proud v jednotkách miliampérů.
- Stimulační práh: Nejmenší intenzita elektrického stimulu (napětí nebo elektrického proudu), který vyvolá ještě účinnou stimulaci myokardu.
- Stimulační elektroda: Může mít uspořádání unipolární nebo bipolární. Unipolární uspořádání je historicky starší, průběh stimulačního proudu probíhá mezi kladným pólem na hrotu elektrody (tip) a záporným pólem na těle kardiostimulátoru (hot can). Bipól je při unipolárním nastavení poměrně dlouhý (cca 20–30 cm) a je náchylnější k zevnímu rušení elektromagnetickými vlivy. Při bipolárním uspořádání je na tipu pozitivní pól, negativní pól je o cca 1 cm zpět přímo na elektrodě, z čehož vyplývá menší náchylnost k zevnímu rušení. V bipolárním uspořádání je lehce (klinicky nevýznamně) vyšší stimulační práh.

6.2.3.2 Základní stimulační režimy

Při popisu kardiostimulačních režimů používáme mezinárodní NASPE/BPEG kód (tab. č. 4). Jedná se o mezinárodní označení parametrů kardiostimulace. Na prvním místě je uváděno místo stimulace. Na druhém místě je místo snímání, třetí místo informuje o odpovědi kardiostimulátoru, na čtvrtém místě je informace o přítomnosti frekvenčního senzoru, na pátém místě je informace o stimulaci z více míst.

tabulka č. 4

Místo stimulace	Místo vnímání	Způsob odpovědi	Frekvenční modulace	Stimulace z více míst
O-žádné	O-žádné	O-žádné	O-žádná	O-žádné
A-síň	A-síň	T-spouštění	R-rate responsive	A-síň
V-komora	V-komora	I-inhibice		V-komora
D-objí	D-objí	D-objí		D-objí

Podle Vojáček (67), Janoušek (69)

V praxi tedy používáme první 4 písmena kódu, na konci kódu je informace o případném frekvenčním senzoru buď R (rate responsive), nebo CLS (systém firmy Biotronic©).

Běžně tedy používáme režim VVI(R) nebo VVI-CLS u nemocných s permanentní fibrilací síní, dále DDD(R) nebo DDD-CLS u nemocných se sick sinus syndromem, kdy při optimálně nastaveném AV zpoždění přístroj efektivně uplatňuje stimulační mode AAI, čímž minimalizuje procento škodlivé pravokomorové stimulace. Nemocní s AV bloádou jsou zpravidla také programováni v modu DDD, přístroj však efektivně uplatňuje mod VAT. Čistě pravosíňová stimulace v modu AAI se používá zcela vzácně u mladých nemocných se sick sinus syndromem nebo vasovagálními synkopami. Pokud se u pacienta s dvoudutinovým kardiostimulátorem v režimu DDD objeví fibrilace síní, aktivuje se mode switch, pokud je arytmie permanentní je lépe změnit režim na DDI. Před operačními výkony s použitím elektrokauterizace se kardiostimulátory reprogramují do bezpečných režimů VVI, DDI. Není správné reprogramovat pacienta do „fix rate“ V00 pro riziko indukce komorové arytmie při zachovaném vlastním bazálním rytmu pacienta. (situace, kdy stimulační impuls přichází do vrcholu vlny T vlastního pacientova rytmu). Dále není správné před operací reprogramovat dvoudutinový přístroj z DDD do VVI, kdy hrozí rozvoj AV dyssynchronie se všemi důsledky z toho vyplývajícími, zejména u pacienta se srdečním selháním zatíženého operačním zákrokem.

6.2.4 Kardiostimulátory

První kardiostimulátor byl vyvinut Senningem a Elmquistem v roce 1958, zařízení bylo nespolehlivé, zejména zpočátku nestačil bateriový zdroj, stimulační program byl nejjednodušší možný – šlo o asynchronní mode VOO.

První československý kardiostimulátor byl vyroben v bývalém Československu v roce 1965. Tvůrci byli Doc. MUDr. Bohumil Peleška, DrSc. a Ing. Vladimír Bičík z Ústavu pro elektroniku a modelování v lékařství IKEM. Přístroj byl složen z vesměs dovezených dílů, systém byl zalit do pryskyřice, inovativní bylo speciální vykrojení, které bránilo zalomení elektrody. Zpočátku šlo rovněž o asynchronní mode VOO, výroba byla přenesena do Tesly Rožnov pod Radhoštěm, kde již byly přístroje montovány z českých komponentů. Elektrody byly implantovány nejprve epikardiálně, od 70. let transvenózně. Kardiostimulátory byly schopné stimulovat v režimu VVI, frekvenční senzory české přístroje nikdy neobsahovaly, technicky se jednalo o příliš složité řešení. Tyto přístroje byly užívány až do konce 80. let, kdy se do České republiky rozšířily modernější přístroje západoevropské provenience s možností dvoudutinové stimulace, s frekvenčními senzory atd. (70).

Historicky (60. a 70. léta) byla užívána jednodutinová stimulace jednou komorovou elektrodou do pravé komory. Ještě v polovině 90. let bylo akceptabilní implantovat jednodutinové přístroje s jednou elektrodou i u pacientů se zachovalým sinusovým rytmem. (Klener – 71, strana 62), od přelomu století je akceptovatelným standardem pacientům se zachovalým sinusovým rytmem implantovat dvoudutinový systém, jednodutinová – komorová kardiostimulace je indikována pouze u pacientů s fibrilací síní s pomalou odpovědí komor. Alternativně lze užít jednodutinovou stimulaci v čistě pravosíňovém modu (u nemocných se sick sinus syndromem, nebo kolapsových stavů na podkladě vasovagální synkopy).

Dvoudutinová stimulace lépe zohledňuje fyziologický stav zachování síňokomorové synchronie. Implantační výkon se však prodlužuje, zvyšuje se riziko komplikací (perforace tenké pravé síně).

Zavedení jednodutinové stimulace do dutiny pravé komory u nemocných se zachovalým sinusovým rytmem vede k rozvoji pacemakerového syndromu, kdy je komorový stimulus přenášen retrogradně nativním AV uzlem na síně, tyto jsou aktivovány a dojde ke kontrakci oproti uzavřené mitrální chlopni (ref. 67, strana 262). Jedná se o postup, který v současnosti (od roku 2013) nemá být používán (Táborský et al.,ref. 66).

7 Testovací hypotéza

Troponiny jsou, jak již bylo opakovaně zdůrazněno markery myokardiálního poškození. Jejich typická úloha je v detekci ischemického, mechanického případně toxického poškození kardiomyocytu.

Při kardiostimulaci dochází během zavádění stimulačních elektrod k přímému poškození myokardiální tkáně. Jde o přímou mechanickou destrukci buňky, tudíž by k uvolnění troponinu mělo dojít rychleji než je obvyklé u ischemického poškození, kdy nejprve musí dojít k výše popsané destrukci buňky.

Vstupní hodnoty troponinu nejsou vždy zcela normální, záleží na míře pacientovy polymorbidity. Při zavedení kardiostimulační elektrody s fixačním systémem na jejím konci musí vždy zákonitě dojít k drobnému poškození myokardu. Mělo by tedy dojít k serologické odpovědi a ke zvýšení hladin troponinu. Toto zvýšení nesignalizuje přítomnost akutního koronárního syndromu a nemělo by vést k dalšímu invazivnímu vyšetřování pacienta.

8 Cíle studie

- 1) Zjistit, k jak velké elevaci kardiospecifických markerů (troponin I, CKMB, myoglobin) v séru dochází po primoimplantaci kardiostimulátoru za použití elektrodového systému s aktivní fixací u pacientů s jedno a dvoudutinovou kardiostimulací – model přímé destrukce kardiomyocytů fixačním systémem, dále vysledovat závislost mezi elevací kardiospecifických markerů a ostatních faktorů výkonu:
 - délka skiaskopického času
 - rozsah kardiostimulace – jedno, resp. dvoudutinová
 - klinická data

- 2) Je míra obtížnosti implantačního výkonu (delší skiaskopický čas, vyšší počet pokusů o aktivní umístění elektrody do myokardiální tkáně) přímo úměrný nárůstu hladin troponinu I po primoimplantaci přístroje?

- 3) Jaká je vstupní hodnota troponinu I u pacientů indikovaných ke kardiostimulaci a dále jaká je hodnota troponinu I v neselektované populaci nemocných se srdečním onemocněním u kontrolního souboru pacientů přicházejících k diagnostické SKG?

9 Metodika

Do našeho souboru bylo zařazeno celkem 230 pacientů indikovaných k primoimplantaci kardiostimulátoru. Jednalo se o konsektivní pacienty referované na Kardiologické odd. Interní kliniky 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha.

Indikační diagnózy vycházejí z Guidellines České kardiologické společnosti pro trvalou kardiostimulaci 2012 (66)

Indikační dg:	sick sinus syndrom:	97 pacientů
	sick sinus syndrom + AV blokáda:	24 pacientů
	sinusový rytmus + AV blokáda:	30 pacientů
	fibrilace síní + AV blokáda:	79 pacientů

Kontraindikací zařazení do studovaného souboru bylo: Provedená dočasná kardiostimulace, stav po kardiopulmonální resuscitaci, probíhající akutní koronární syndrom, probíhající sepse, případně jiný patologický stav, který apriori vede ke zvýšení hladin troponinu. Chronická onemocnění, která také vedou k elevaci troponinu (srdeční selhání, renální insuficience, CHOPN etc.) kontraindikací pro zařazení do studie nebyly, protože lze předpokládat, že tito nemocní mají stabilizované hodnoty troponinu I a že před kardiostimulací neutrpěli žádný inzult, který by se mohl překrývat s primoimplantační procedurou a vést tak rovněž k nárůstu hladin troponinu I.

Vesměs šlo o „klasické indikace“ kardiostimulace u starších pacientů. V souboru nebyly přítomny žádné „speciální indikace“ jako výše zmíněná vasovagální synkopa u mladých pacientů, nebyli přítomni nemocní s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií, ani pacienti s kongenitálními formami AV blokády.

Byly stanoveny hodnoty kardiospecifických markerů v séru za použití komerčně dostupných kitů následujících výrobců:

- Troponin I, systém Architect- Abbott©
- CKMB (výrobce Beckman Coulter©)
- myoglobin (výrobce Analyticon Biotechnologies AG ©)

Vzorky krve jednotlivých pacientů byly analyzovány okamžitě po odběru na Oddělení biochemie, hematologie a krevní transfúze v Ústřední vojenské nemocnici.

Troponin I byl měřen na analyzátoru Abbott ARCHITECT firmy Abbott© s použitím reagensí firmy Abbott©, STAT Troponin I, mez detekce = 0,01 ug/l, rozsah metody 0,017–50,0 ug/l (při překročení vzorky doředěny), 99. percentil= 0,06 ug/l

Enzym CK-MB měřen na analyzátoru Abbott Aeroset firmy Abbott© s použitím reagensí firmy Olympus© – OSR6153 CK-MB, mez detekce = 0,017 ukat/l, rozsah metody 0,017–33,3 ukat/l, 99. percentil= 1,00 ukat/l

Myoglobin byl stanovován na analyzátoru Abbott Aeroset firmy Abbott© s použitím reagensí firmy Olympus© – OSR6168 Myoglobin, mez detekce = 3,14 ug/l, rozsah metody 3,14–20 000 ug/l, 99. percentil= 65,0 ug/l

Odběry byly provedeny nejprve před primoimplantací a následně za 6 a 18 hodin po výkonu. Byl sledován skiaskopický čas. Skiaskopický čas je některými autory (72) považován za jakýsi marker obtížnosti výkonu, lze tak předpokládat větší poškození implantační elektrodou a větší elevaci troponinu. Dalším významným faktorem může být počet pokusů o umístění elektrody (aktivní fixace do tkáně – závrt), můžeme předpokládat větší myokardiální poškození u nemocných jejichž implantační procedura si vynutí vícero pokusů o aktivní fixaci. Dalším nezanedbatelným faktorem je rozsah implantačního výkonu výkonu (dvoudutinová vs. jednodutinová stimulace). Při jednodutinové stimulaci se zavádí jedna elektroda s aktivní fixací do dutiny pravé komory, méně často do dutiny pravé síně (stimulační režimy AAI). Dále jsme sledovali další obvyklá anamnestická a klinická data.

Implantační procedura byla prováděna za sterilních kautel na implantačním sále pod skiaskopickou kontrolou, přístroj OEC 9900 s otočným C-ramenem, GE-Healthcare©, přístroj dovozoval použití pulzního režimu 4 snímky/sec., byl měřen skiaskopický čas, který je ovšem softwarově přepočten na kontinuální záření rentgenky.



obrázek č. 5 (Ilustrativní foto implantačního výkonu z autorova pracoviště – zde již modernizovaný RTG přístroj – výrobce Siemens© – foto autor)

Implantovány byly přístroje výrobců Boston-Scientific© (Guidant©) a Biotronic©, implantované elektrody hlavně výrobce Biotronic© (Siello, Setrox, Safio, elektroda Safio je MRI kompatibilní), dále elektroda Flextend 2 (Boston-Scientific©) a Capsurefix (Medtronic©)

Kontrolní soubor tvořilo 100 konsekutivních nemocných indikovaných k elektivní koronarografii, kde byl stanovován pouze troponin I. Data byla prospektivně sbírána u nemocných hospitalizovaných na Kardiologickém odd. Interní kliniky 1. LF UK a ÚVN. Zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas, projekt byl schválen lokální etickou komisí.

Výsledky byly statisticky zpracovány za pomoci Mann-Whitney U testu, a Wilcoxonova testu, kterými byla ověřena jednak hladina významnosti ($p < 0,05$). K ověření korelací studovaných veličin byl použit Spearmanův korelační koeficient. Dále byl použit χ^2 test k ověření náhodné veličiny, obě na hladině významnosti $p < 0,05$.

Statistické vyhodnocení studovaných dat bylo provedeno ve spolupráci

s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno (RNDr. Jiří Jarkovský, PhD.
a RNDr. Simona Littnerová).

10 Výsledky

Následující tabulka obsahuje charakteristiku studovaného souboru včetně rizikových faktorů:

tabulka č. 5

Průměrný věk	77,9 ± 8,0 roku (medián 79,5 let)
Procento žen	44 %
Implantované přístroje	136 dvoudutinových, 94 jednodutinových*
Průměrný skiaskopický čas	38,8 ± 22,0 s (medián 33,5 s).
Hypertenze	82 %
Diabetes	26 %
Dyslipidemie	31 %
ICHS	33 %
Srdeční selhání	10 %
CMP	13 %

*přístroje značky Biotronic®, Guidant®

Průměrný věk studovaného souboru odpovídá průměrnému věku implantovaných pacientů v ČR, rovněž podíl žen je odpovídající (REPACE registr 2010 – ref. 73).

Průměrný skiaskopický čas je ve srovnání s údaji z dostupných zdrojů krátký, zkrácen může být metodikou, kdy u všech nemocných byl použit pulzní režim 4 snímky/sec. A čas byl softwarem přepočítán do kontinua.

Pacienti byli značně polymorbidní, v souboru dominovala hypertenze, čtvrtina nemocných trpěla diabetem, jedna třetina pacientů měla diagnostikovanou dyslipidemii, rovněž jedna třetina nemocných trpěla ischemickou chorobou srdeční. Rizikové faktory odpovídají výskytu rizikových faktorů v populaci srovnatelného věku. (74–75). Soubor obsahoval malé procento nemocných se srdečním selháním, vesměs šlo o lehké srdeční selhání.

Stimulace dvoudutinovým kardiostimulátorem u nemocných se zavachovalým sinusovým rytmem lépe zohledňuje fyziologii srdeční kontrakce za cenu prodloužení výkonu

a očekávaně za cenu vyššího zvýšení troponinu. V našem souboru jsme vycházeli z indikací, které jsou v souladu se současnými guidellines jak českými, tak evropskými, kdy jednodutinová (komorová) kardiostimulace je akceptovatelná pouze u nemocných s permanentní fibrilací síní a pomalou odpovědí komor, případně jako čistě pravosíňová simulace v konfiguraci AAI(R). Stimulovat jednodutinově pacienta se zachovalým sinusovým rytmem je v současné době již vysloveně nedoporučený postup, kdy hrozí rozvoj síňokomorové dyssynchronie a pacemakerového syndromu jak již bylo zmíněno v předešlé kapitole.

Průměrná vstupní hodnota troponinu I byla v celém souboru $0,02 \pm 0,07$ (medián 0,01) ug/l, tedy normální. Jak je patrné z tabulky č. 6, dochází u celého studovaného souboru k signifikantnímu nárůstu troponinu I za 6 hodin po primoimplantaci kardiostimulátoru, za 18 hodin po primoimplantaci následuje pozvolný pokles, který ale stále není do pásma normálních hodnot, rozdíl je rovněž statisticky signifikantní oproti výchozím hladinám troponinu I před implantací kardiostimulačního systému.

U CKMB jsme vstupně zaznamenali hodnotu $0,45 \pm 0,44$ (0,33) ukat/l, po 6 a 18 hodinách po primoimplantaci jsme zaznamenali dokonce statisticky signifikantní pokles.

Hodnoty myoglobinu byly před implantací, za 6 a 18 hodin lehce zvýšené oproti normě, měnily se ovšem statisticky nesignifikantně.

tabulka č. 6: **Hladiny kardijspecifických markerů v séru:**

Celý soubor pacientů	Hodnota troponinu I (norma 0-0,06 ummol/l)	Hodnota CKMB (norma 0-1,0 ukat/l)	Hodnota myoglobinu (norma 28-72 ug/l)
Před primoimplantací	0,02±0,07 (0,01)*	0,45±0,44 (0,33)	107,8±59,4 (95,7)
6 hodin po primoimplantaci	0,18±0,17 (0,33)	0,39±0,46 (0,31)	112,1±76,8 (96,4)
18 hodin po primoimplantaci	0,09±0,18 (0,04)	0,32±0,43 (0,27)	99,1±60,5 (92,0)
p (před primoimplantací vs za 6 hodin) (Wilcoxonův test)	p<0,001	p<0,001	p=NS
p (za 6h po primoimplantaci vs za 18 hodin) (Wilcoxonův test)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

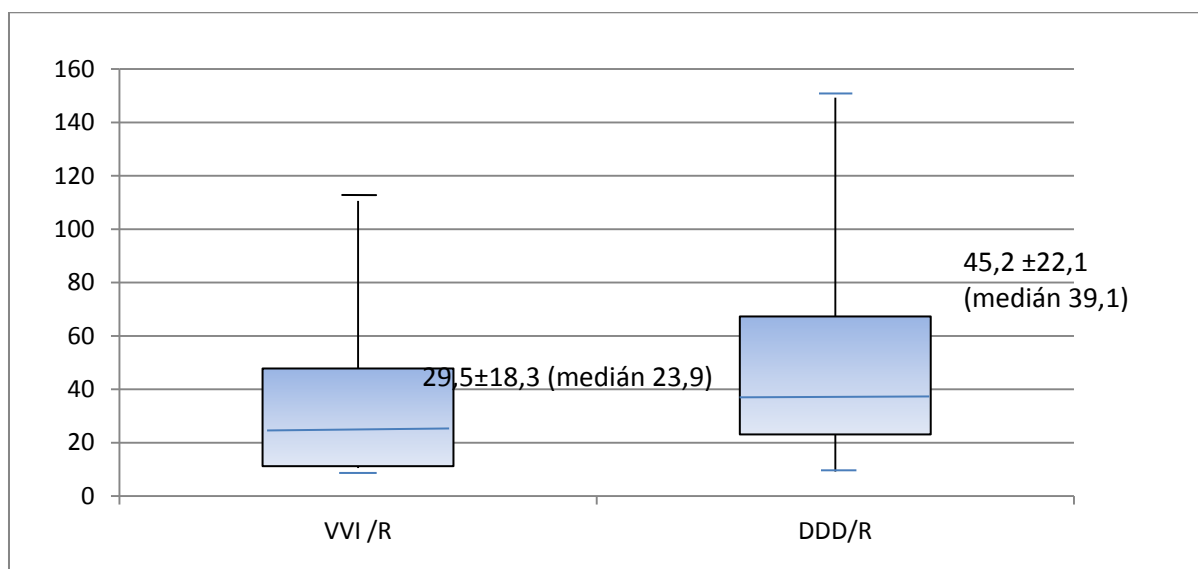
*medián

Následně jsme ještě studovali skupinu nemocných, kterým byl implantován jednodutinový systém (VVI) – 94 pacientů, nebo dvoudutinový systém (DDD) – 136 pacientů. Skupina jednodutinové stimulace vykazovala signifikantně kratší skiaskopický čas, viz tabulka č. 7 a graf č. 1:

tabulka č. 7:

Parametr	VVI(R) n=94	DDD(R) n=136	p (Mann-Whitney test)
SKIA čas (s.)	29,5±18,3 (medián 23,9)	45,2 ±22,1 (medián 39,1)	p<0,05

graf č. 1:



Dále jsme zjistili, že sérové hladiny troponinu I se před primoimplantací jednodutinového systému oproti dvoudutinovému lišily na hranici statistické významnosti ($p=0,047$, Mann-Whitney test), statisticky významně narostly za 6 hodin po primoimplantaci, a to statisticky signifikantně více ve skupině dvoudutinové stimulace, za 18 hodin po primoimplantaci následuje pozvolný pokles, viz tab č. 8:

tabulka č. 8:

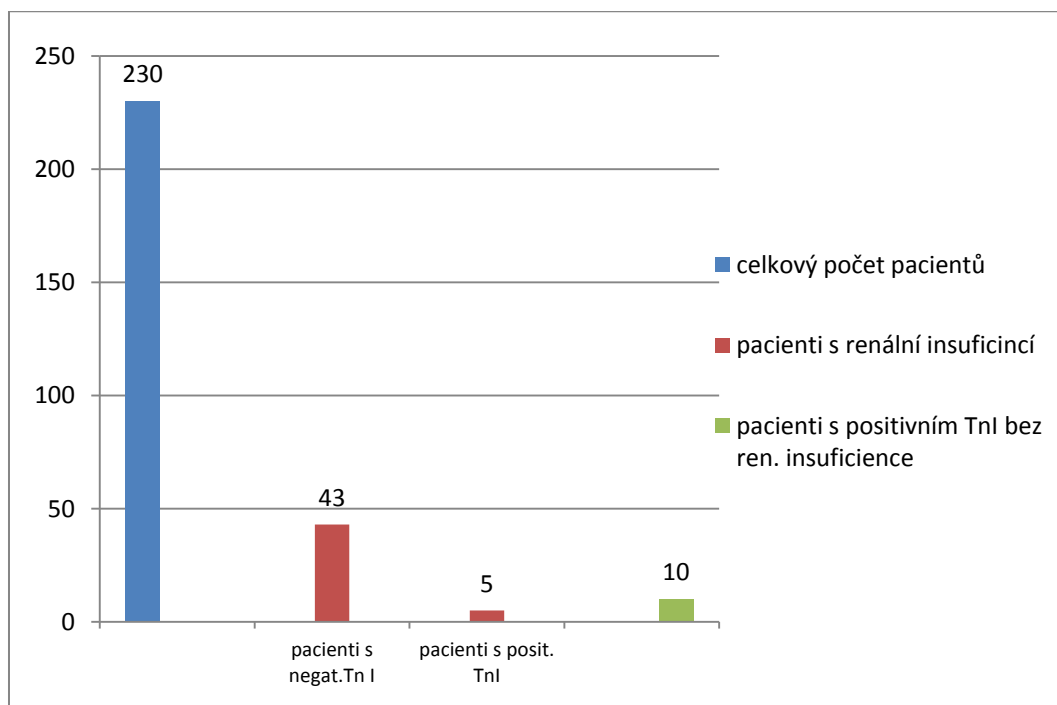
Parametr	VVI(R) n=94	DDD(R) n=136	p (Mann-Whitney test)
TnI (ug/l) před implantací	0,03 ± 0,09 (medián 0,01)	0,02 ± 0,05 (medián 0,01)	$p=0,047$
TnI (ug/l) 6h po implantaci	0,12 ± 0,10 (medián 0,08)	0,22 ± 0,19 (medián 0,16)	$p<0,001$
Tn I (ug/l) 18 h po implantaci	0,07 ± 0,25 (medián 0,04)	0,10 ± 0,11 (medián 0,06)	$p<0,001$
p (před implantací vs za 6 hodin) (Wilcoxonův test)	$p<0,001$	$p<0,001$	
p (za 6h po implantaci vs 18 hodin po implantaci) (Wilcoxonův test)	$p<0,001$	$p<0,001$	

V celé studované skupině 230 pacientů byl výskyt pozitivního troponinu I před kardiostimulací zjištěn u 15 nemocných (7 %).

Z celé skupiny 230 pacientů trpělo renální insuficiencí 48 pacientů, pouze 5 pacientů s renální insuficiencí vykazovalo vstupně pozitivitu troponinu, ostatních 10 nemocných s vstupní pozitivitou troponinu mělo normální hladinu kreatininu, rozdíl není signifikantní, $p=0,24$, χ^2 test – viz graf č. 2

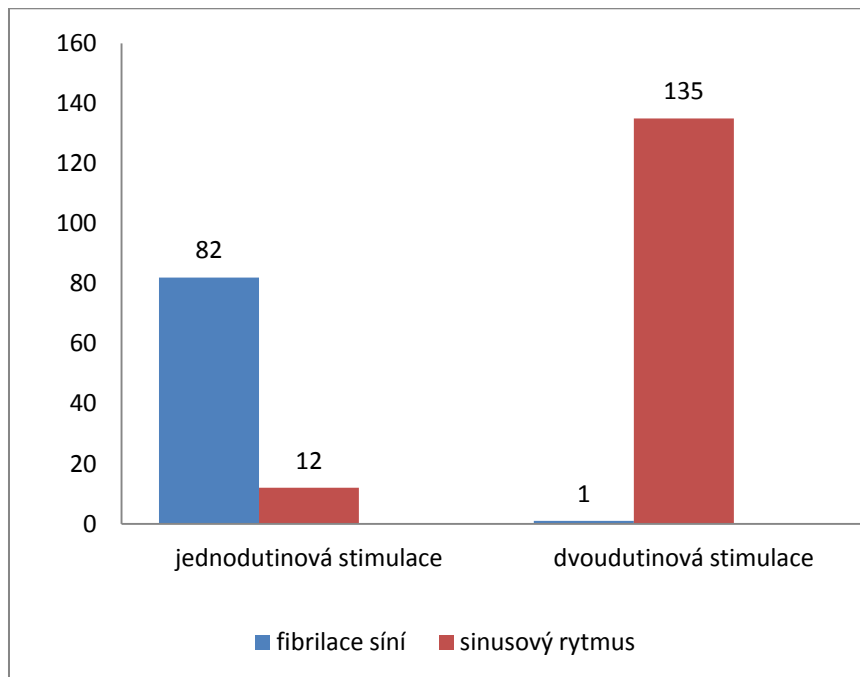
Renální insuficience byla definována hladinou sérového kreatininu u žen >110 mmol/l a u mužů > 125 mmol/l.

graf č. 2



Zajímavý údaj představuje statisticky lehce vyšší hladina troponinu I u pacientů s jednodutinovou kardiostimulací. Po subanalýze této skupiny 94 nemocných jsme zjistili, že 82 pacientů mělo vstupní rytmus fibrilaci síní, 12 pacientů sinusový rytmus. Ve skupině dvoudutinové stimulace měl 1 pacient paroxysmální fibrilaci síní, ostatních 135 mělo sinusový rytmus. Viz graf č. 3.

graf č. 3 : Podíl výskytu sinusového rytmu resp. fibrilace síní k typu stimulace



Porovnáme-li hladinu troponinu ve skupině pacientů s fibrilací síní (n=83) a sinusovým rytmem (n=147), dojdeme k následujícímu zjištění (tab. 9):

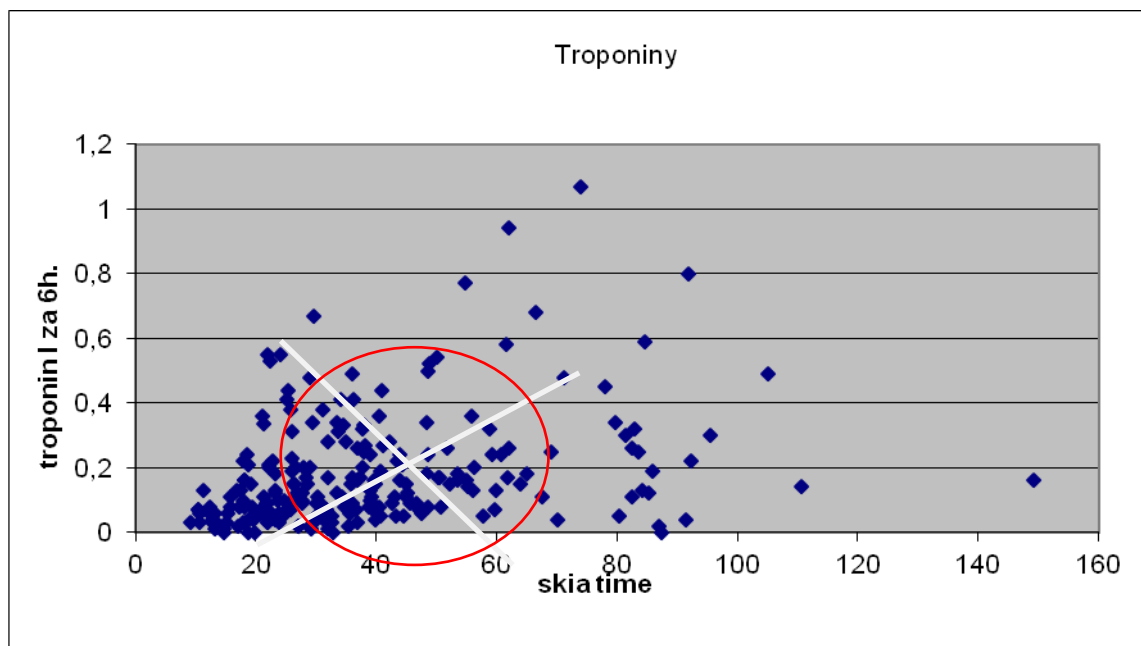
tabulka č. 9:

rytmus	n	hladina troponinu I (ug/l)	medián	Počet pozitivních hodnot TnI /%
fibrilace síní	83	0,03±0,10	0,01	7 (8,4%)
sinusový rytmus	147	0,02±0,05	0,01	8 (5,4%)
p		p=0,02, Mann-Whitney test		p=0,25, χ^2 test

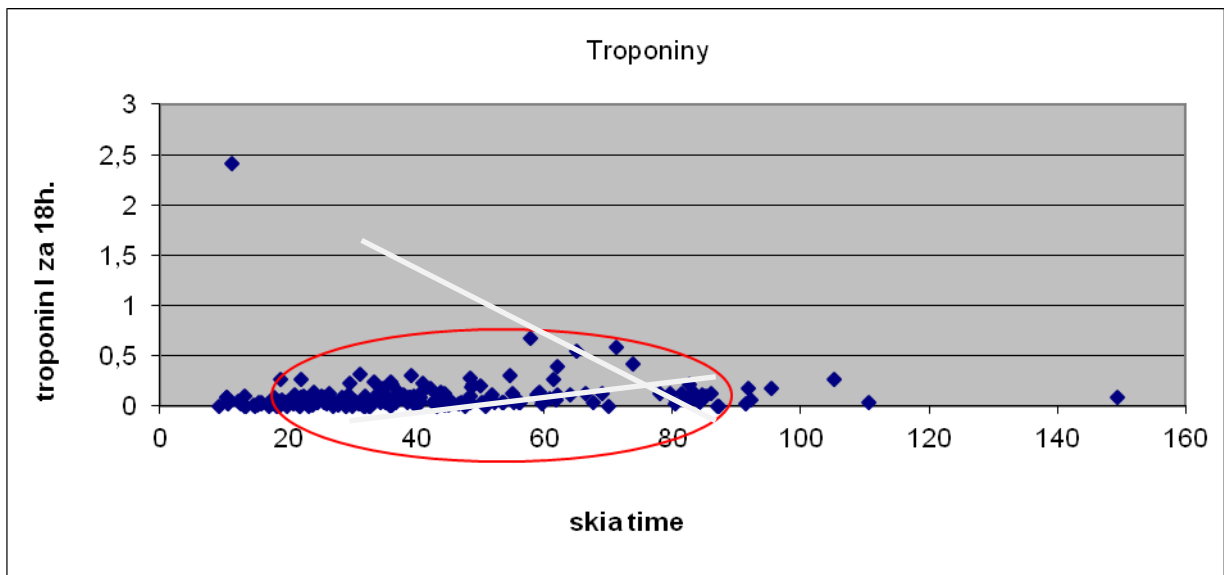
Ve skupině pacientů s fibrilací síní indikovaných k primoimplantaci kardiostimulátoru je hladina troponinu I vyšší oproti skupině se sinusovým rytmem. Průměrná hodnota ve skupině fibrilace síní ale nepřesahuje 99. percentil, rozdíl oproti skupině se sinusovým rytmem je statisticky signifikantní za použití Mann Whitney testu. Posoudíme-li obě skupiny výskytem počtu pozitivních nálezů troponinu I (tedy hodnota vyšší než 99. percentil), nacházíme ve skupině pacientů se vstupním rytmem fibrilace síní 7 pozitivních nálezů (8,4 %) a ve skupině se zachovalým sinusovým rytmem 8 nemocných (5,4 %). Tento rozdíl nedosáhl statistické signifikance, $p=0,25$, χ^2 test.

Prokázali jsme statisticky významnou korelaci nárůstu hladiny troponinu po primoimplantaci k nárůstu skiaskopického času (Spearmanův korelační koeficient = 0,39, $p<0,001$ a 0,37, $p<0,001$ po 6 resp. 18 hodinách). Viz graf č. 4 a graf č. 5

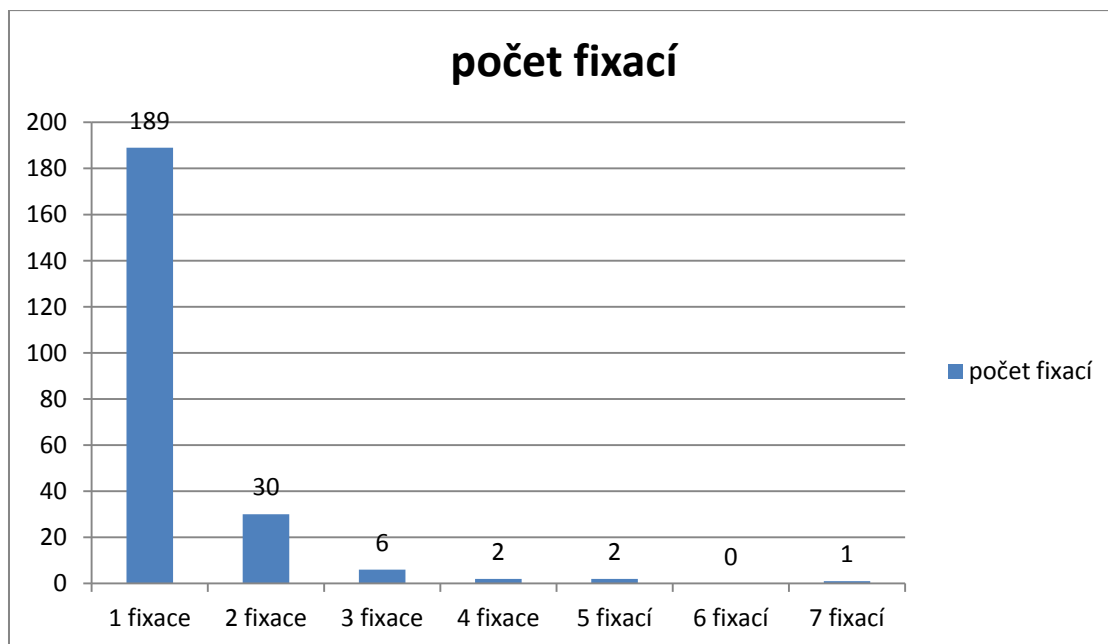
graf č. 4: **Vztah mezi hodnotami troponinu I za 6 h. po primoimplantaci a skiaskopického času:** (Spearmanův korelační koeficient = 0,39, $p<0,001$)



graf č. 5 Vztah mezi hodnotami troponinu I za 18 h. po primoimplantaci a skiaskopického času: (Spermanův korelační koeficient = 0,37, $p < 0,001$)



Kardiostimulační elektrodu se vždy nepodaří umístit na první pokus. Někdy se provede i několik pokusů o umístění do tkáně (závrtů fixačního systému do myokardu – neexistuje český ekvivalent-v anglické literatuře „deployment“) a opět uvolnění. Poranění myokardu je tak vyšší. V našem souboru byl počet provedených fixací nízký, většinou se elektrodu podařilo umístit na 1. pokus., viz graf č. 6



graf č.6

Přesto jsme prokázali vyšší hladinu troponinu I u skupiny nemocných, kterým byla provedena více než 1 fixace do myokardiální tkáně oproti pacientům s fixací umístěnou na první pokus:

tabulka č. 10

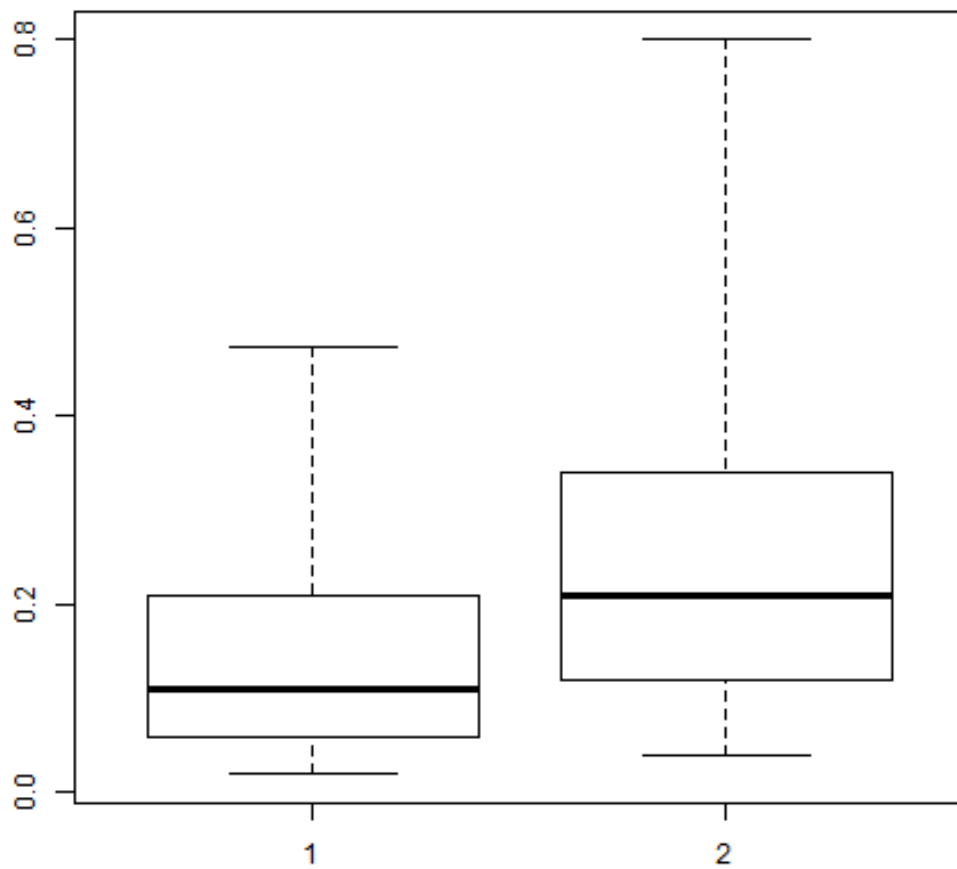
	Celkem	1 závrt	2 a více závrtů	p¹
počet pacientů	230	189	41	
TnI 6	0.13(0.02;0.53)	0.11(0.02;0.49)	0.21(0.04;0.80)	<0.001
TnI 18	0.04(0.00;0.27)	0.04(0.00;0.24)	0.06(0.00;0.39)	0.026

Parametry popsány mediánem doplněným o 5. a 95. Percentil

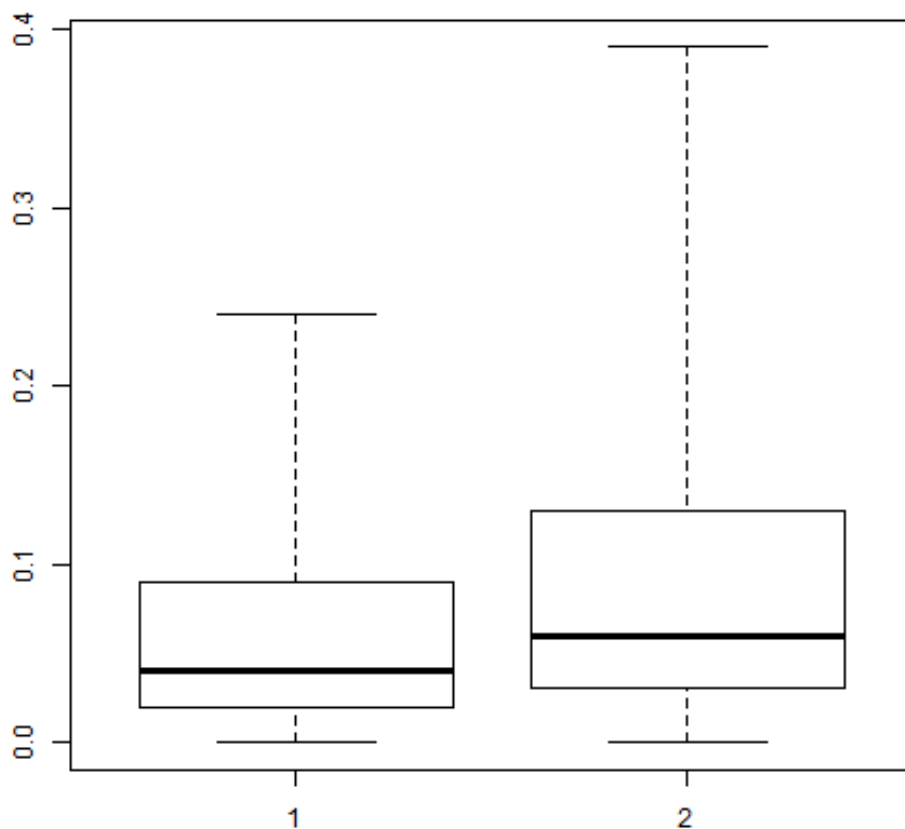
¹ statistická významnost Mann-Whitney testu

TnI 6 = hladina troponinu I 6 hodin po primoimplantaci (ug/l)

TnI 18 = hladina troponinu I 18 hodin po primoimplantaci (ug/l)



graf č. 7: Troponin I 6 hodin po primoimplantaci kardiostimulátoru dle počtu aktivních fixací – závrtů (1= 1 závrt, 2= 2 a více závrtů).

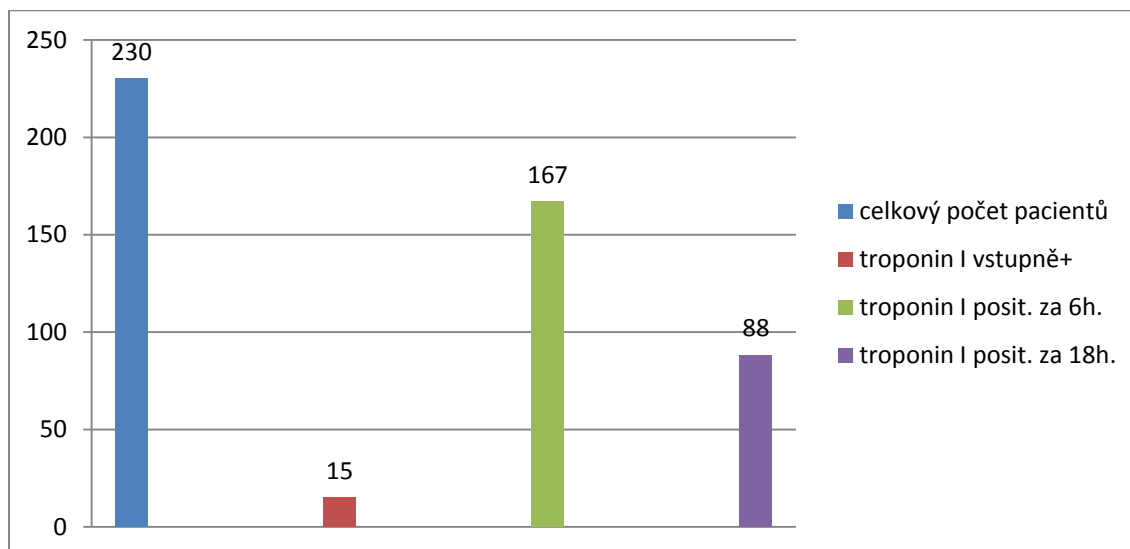


graf č. 8: Troponin I 18 hodin po primoimplantaci kardiostimulátoru dle počtu aktivních fixací - závrtů (1= 1 závrt, 2= 2 a více závrtů).

Skupinu 100 nemocných definovaných jako kontrolní skupina byli nemocní, plánovaní k elektivní koronarografii. Pozitivní troponin byl detekován u 10 ze 100 nemocných (10 %), průměrná hodnota představovala $0,05 \pm 0,17$ ug/l, medián 0,01 ug/l. Renální insuficience se vyskytla v celém souboru u 5 pacientů ze 100 (5 %).

V celém souboru 230 pacientů se vyskytlo 167 nálezů pozitivního troponinu za 6 hodin po implantačním výkonu. Positivita přetrvávala i po 18 hodinách od implantace, kdy jsme zaznamenali 88 pozitivních nálezů (viz graf č. 9). 85 pozitivních vzorků pocházelo od pacientů, kteří měli troponin elevovaný již po 6 hodinách, 3 vzorky byly pozitivní u pacientů, kteří původně po 6 hodinách měli troponin I negativní.

graf č. 7



Jak již bylo uvedeno výše, vstupně byl výskyt positivity troponinu I v celém souboru 230 pacientů zjištěn u 15 nemocných. U jedné pacientky došlo za 6 hodin po primoimplantaci naopak k poklesu troponinu do pásma normálních hodnot, tento pokračoval i po 18 hodinách. Ostatních 14 pacientů mělo hodnoty troponinu I za 6 hodin po implantační proceduře zvýšené, toto zvýšení přetrvávalo u 11 nemocných i po 18 hodinách.

11 Diskuze

Mírná elevace troponinu I po nekomplikované primoimplantaci kardiostimulátoru s aktivně fixovaným elektrodovým systémem je tedy běžným jevem. Patrně jde o čistě mechanické poškození lokalizované části myokardu se zničením malého množství kardiomyocytů a následným troponinovým leakem do séra.

V naší práci prokazujeme mírnou elevaci troponinu I již vstupně u 15 nemocných z celého souboru $n=230$ (6,5 %). Následně po provedení primoimplantační procedury hladina troponinu I roste, očekávatelně více ve skupině dvoudutinové kardiostimulace. V případě dvoudutinové kardiostimulace jsou zavedeny 2 elektrody, myokard je tak „zraněn“ na dvou místech.

Martignani ve své původní práci obsahující soubor 70 pacientů, kterým byl pro primoimplantaci kardiostimulátoru sledován troponin I, nenalézá výraznější zvýšení hladin při implantaci síňové elektrody, vysvětluje to menším obsahem svaloviny v pravé síni (76). Martignani dále pozoruje u svého souboru nárůst troponinu I u 1/3 pacientů po primoimplantaci, většina pacientů měla aktivně fixovanou stimulační elektrodu, nárůst troponinu končí v 12. hodině, k normálu se vrací po 24 hod. V Bossově souboru (72) je po zavedení trvalé kardiostimulace u 76 pacientů nalezena pozitivita troponinu I u 21 % nemocných. V našem souboru jsme našli pozitivitu troponinu I v 73 % po 6 hodinách od výkonu (167 z 230) a v 71 % po 18 hodinách od výkonu (163 z 230). Vstupní pozitivita troponinu I v souborech Boosse (72) a Martignaniho (76) není uvedena, my jsme tuto zjistili u 15 % pacientů. Tento zdánlivý rozpor lze vysvětlit použitím rozdílných diagnostických kitů troponinu I, kdy použití diagnostické soupravy od jiného výrobce je zcela odlišně kalibrováno a kompletně se liší nejen limit detekce, ale zejména hodnota 99. percentilu. Výrazně lišit by se neměl variační koeficient, který by měl být při použití jakýchkoliv diagnostických souprav $\leq 10\%$. (3, strana 20).

Důvodem vyšší míry positivity troponinu I po primoimplantaci kardiostimulátoru v našem studovaném souboru může být 100% užití aktivní fixace, která v obou citovaných pracích

takto použita nebyla, v Boossově práci (72) byla dokonce vylučovacím kritériem (práce pochází z roku 2002, kdy aktivní fixace teprve nastupovala do klinické praxe).

V porovnání s ischemickým postižením myokardu nacházíme při přímém mechanickém postižení myokardu o něco rychlejší peak hladin troponinu s normalizací do 24 hodin od výkonu (Martignani-76). Podobnou rychlost nástupu elevace troponinu popisuje Altin (77) v práci, která sledovala 30 pacientů po implantaci různých typů kardiostimulátorů. Možnost poškození myokardu při zavedení pasivní elektrody připouští ve svém sledování Sbarouni (78), kdy v této práci byl na souboru 64 pacientů po primoimplantaci přístrojů elevován jak troponin, tak i ischemií modifikovaný albumin (IMA) – myokardiální poškození působí dle autora i pouhá drobná nekróza pod tipem elektrody.

Konečně práce Davoodiho (79) stanovující hladinu troponinu T porovnávala zvýšení u nemocných s primoimplantací kardiostimulátoru a ICD, kdy skupina pacientů s ICD měla hladiny vyšší – tam je vysvětlení etiologie tohoto jevu polyfaktoriální. Několik prací připisuje pozitivitu sérového troponinu kombinaci užití fixace defibrilační elektrody a aplikace defibrilačního výboje u nemocných s primoimplantovaným ICD: Hurst 1999 (80) – jde o práci 49 nemocných po implantaci ICD, elevace troponinu I se vyskytla pouze ve 14 %, hladina troponinu zde pozitivně korelovala s aplikovanou energií během testovacího výboje, rovněž s dobou trvání komorové tachykardie během testu ICD. Jedná se rovněž o poměrně malou práci, jednotlivé rizikové faktory studovaného jevu se tam objevují v jednotkách. Další práce Dworschakova z roku 2001 (81) konstatuje u 27 pacientů nárůst troponinu T po implantaci defibrilační elektrody, nárůst troponinu je vyšší u systémů s aktivní fixací, nekoreluje s energií testovacího výboje. Je přítomna pozitivní korelace mezi troponinem T a délkou implantačního výkonu (skiaskopický čas jako marker obtížnosti procedury zde stanovován nebyl). Soubor Schluterův (82) obsahuje opět pouze 14 pacientů indikovaných k implantaci ICD. Byl stanovován troponin T, I, CKMB. Hladiny těchto markerů jsou po implantaci zvýšené u pacientů, kterým byly aplikovány alespoň 2 výboje, je zde konstatován časný vzestup všech markerů. Testovací výboj bývá aplikován při implantaci ICD vždy, doba po kterou běží komorová tachykardie je obecně krátká, může se lišit podle nastavení detekčního schématu defibrilátoru a to maximálně v řádech jednotek sekund, doba po kterou je komorová arytmie přítomna při testovacím výboji nemá na vzrůst hladiny troponinu pravděpodobně žádný vliv.

Letošní práce Furnissova (83) však popisuje zvýšení hladin troponinu T jak u nemocných s prostou implantací ICD kterým nebyl aplikován výboj, tak u pacientů kterým během implantace testovací výboj aplikován byl. Elevace hs troponinu T se v obou větvích nelišila, nelišila se ani v závislosti na aplikované celkové energii testovacího výboje. Jedná se rozsahem o malou práci (skupiny 11 a 13 pacientů v obou ramenech, navíc odběry troponinu byly pouze 2 – vstupní a dále za 6-8 hodin pro primoimplantaci ICD), přesto byla prokázána pozitivní korelace mezi počtem aktivních fixací do myokardiální tkáně (deployments) a hladinou troponinu podobně jako v našem souboru 230 nemocných. Problémem všech výše uvedených prací je poměrně malý počet zařazených pacientů, což jejich ač statisticky významný závěr poměrně znehodnocuje. Nicméně je-li pozitivita troponinu konstatována v pracích s implantovanými kardiostimulátory, lze extrapolovat, že u nemocných s ICD tomu nebude jinak, používání testovacího výboje (výbojů) u primoimplantace ICD může hladinu troponinu spíše lehce navýšit.

Výše uvedené práce popisující elevaci troponinu po primoimplantaci stimulační/defibrilační elektrody s aktivní fixací popisují rychlý peak hladin troponinů. My v našem souboru tento fenomén potvrzujeme. Je obecně vysvětlitelný zejména rychlým uvolněním solubilního troponinu z poraněného kardiomyocytu (ref. 3, strana 14). Interindividuálně může být rychlost uvolnění troponinu z poraněného myokardu modifikována kapacitou lymfatické drenáže srdeční, kdy troponin vstupuje do kapilární síně až po naplnění lymfatického systému, který ale stejně nakonec ústí do žilního systému cestou ductus thoracicus (ref. 3, strana 20).

Zajímavou otázku může představovat problematika ovlivnění elevace troponinu po primoimplantaci stimulační elektrody ostatními faktory, které jsou významné u elevace troponinu u ostatních neischemických onemocnění (srdeční selhání, renální insuficience, sepse etc.) Náš studovaný soubor je vysokého průměrného věku $77,9 \pm 8,0$ let (medián 79,5 let). U ostatních výše citovaných autorů (Sbarouni, Altin, Nikolaos, Boss, Martignani) není situace jiná, tam jsou studováni také starší, polymorbidní pacienti. Jelikož mechanismus uvolnění troponinu z kardiomyocytu je čisté „mechanický“ při poranění kardiomyocytu, lze předpokládat, že vysoký průměrný věk a množství významných přidružených chorob u našeho studovaného souboru nepředstavuje významný problém. Literárně není známa žádná práce, která by studovala čistě pacienty nižšího věku a sledovala u nich míru poškození

myokardu (elevaci troponinu). Taková studie by byla logisticky náročná, protože mladých nemocných s indikací k trvalé kardiostimulaci je obecně velmi málo. Nicméně jasný průkaz tohoto jevu v populaci mladých pacientů by jen blíže potvrdil čistě mechanické uvolnění troponinu z poraněného myokardu.

Neméně zajímavým fenoménem sledovaným v literárních zdrojích je skiaskopický (fluoroskopický) čas, který je některými autory považován za jakýsi marker obtížnosti implantačního výkonu. Což odpovídá situaci, kdy se například operatérovi nedaří optimalizovat pozici pravokomorové elektrody mid-septálně, optimální pozici dlouho hledá, čímž narůstá skiaskopický čas. Následující autoři popisují přímou úměru mezi myokardiálním poškozením (tedy elevací troponinu) a délkou skiaskopického času. Například Boss (72) v již výše zmíněné práci tuto pozitivní korelaci popisuje. Naopak Martignani (76) korelaci fluoroskopie a troponinu I neprokazuje. V naší práci jsme korelaci mezi elevací troponinu I a délkou fluoroskopického času našli, ačkoliv skiaskopické časy byly opravdu krátké, našli jsme také signifikantně kratší průměrný skiaskopický čas ve skupině jednodutinové stimulace, což je očekávatelný výsledek.

Co se týče komentáře k ostatním stanovovaným markerům, jsou výsledky značně nepřesvědčivé: U CKMB jsme zaznamenali dokonce signifikantní pokles za 6 a 18 hodin po primoimplantaci. Pokles hladiny o 0,06 resp. 0,07 ukat/l nepředstavuje z klinického hlediska významnou diferenci, ač je statisticky významný.

Literárně je známa práce Nikolaose (84), která změny CKMB hodnotí jako statisticky nesignifikantní. Naproti tomu Sbarouni popisuje statisticky signifikantní nárůst CKMB po primoimplantaci kardiostimulátoru. V současné době je však CKMB jakožto marker ischemického myokardiálního poškození značně na ústupu, dostupná guidelines CKMB k diagnostice akutního koronárního syndromu již spíše nedoporučují s výjimkou časně detekce reinfarktu myokardu, proto další extenzivní studium tohoto jevu postrádá na klinickém významu.

Hodnota myoglobinu se v našem souboru 230 pacientů mění za 6 a 18 hodin nesignifikantně. U myoglobinu po primoimplantaci kardiostimulátoru konstatuje podobný závěr v již výše zmíněné práci Nikolaos (84). Nicméně myoglobin má klinický význam ještě menší než CKMB a v diagnostice akutního koronárního syndromu se již neužívá. Použití myoglobinu má

podobně jako CK význam u diagnostiky lézí příčně pruhovaného svalu, například u rhabdomyolýzy.

Proč vlastně studovat elevaci troponinu po implantaci kardiostimulátoru? Nález tohoto jevu zapadá do aktuální mozaiky problematiky srdečních markerů. V odborné lékařské (kardiologické) veřejnosti stále rezonuje zjednodušující schéma: pozitivní troponin = akutní koronární syndrom. To, že tato rovnice neplatí je dostatečně literárně známo, ale přesto je v odborných kardiologických a biochemických kruzích vyvíjena osvěta stran této významné problematiky. Na straně druhé stojí řada prací např. Horwich (19), Schwinkels (36), Hijazi (85), Kucher (86), které prokazují horší prognózu (včetně mortalitních dat) u pacientů, kteří mají sérovou hladinu troponinu zvýšenou. To v klinických lékařích, zejména nekardiologického zaměření vzbuzuje určité obavy a vede je to často k indikaci koronarografického vyšetření (emergentního nebo elektivního) u pacientů, kteří primárně žádnými typickými symptomy akutní ischemie netrpí. Této indikaci mnohdy nahrává fakt, že takoví nemocní mají často drobné repolarizační změny na EKG, které jsou mylně hodnoceny jako akutní. Nebo se jedná o pacienty s implantovaným kardiostimulátorem, kteří jsou intermitentně stimulováni a díky fenomenu „cardiac memory“ jsou přítomny repolarizační změny typicky na přední stěně srdeční (87). Pacienti ve výše citovaných pracech trpěli rozdílnými onemocněními (fibrilací síní, srdečním selháním, plicní embolizací atc.) a konstatování positivity troponinu jistě představuje pro konkrétního pacienta vyšší individuální riziko morbiditní i mortalitní. Nicméně provedení koronarografie má smysl pouze u části takovýchto pacientů, u některých nemocných může invazivní diagnostika dané onemocnění spíše zhoršit (renální insuficience, sepse etc.). Nemocní, kteří mají zvýšenou sérovou hladinu troponinu a negativní nález na koronarografickém vyšetření mají být důkladně vyšetřeni a evaluováni stran mortalitního rizika.

Hlavní otázkou je problematika tzv. nízkých hodnot troponinu. Se vzrůstající citlivostí použité metody totiž roste záchyt positivity vzorků (tedy nálezů sérové koncentrace převyšující 99. percentil). Jak jsem dokladoval výše, obecná populace stabilizovaných kardiaků nemá hladinu troponinu zcela normální. V našem souboru tvořil podíl vstupně pozitivních vzorků troponinu I 6,5%. V kontrolním souboru nemocných přicházejících k plánované koronarografii tvořil podíl troponin I pozitivních vzorků 10 %.

Vzhledem k tomu, že naše nemocnice (ÚVN) přešla v květnu 2012 již na systém Cobas 8000 firmy Roche © a používá tak diagnostických souprav ke stanovování hs troponinu T, provedli jsme v rámci jiného projektu stanovení hs troponinu T u stabilizovaných nemocných, kteří byli plánováni k provedení selektivní koronarografie (SKG). Nutno podotknout, že jde o jiný soubor pacientů, než byl náš kontrolní soubor, nelze tedy obě analytické metody podrobit přímé komparaci, v obou případech se jednalo o soubory konsektivních pacientů. I tak při stanovení hs troponinu T v tomto souboru stabilních nemocných před SKG byl záchyt pozitivních vzorků hs troponinu T 46 %. Další analýzou tohoto souboru jsme zjistili, že hladina hs TnT pozitivně koreluje s přítomností významného koronárního nálezu v porovnání s nevýznamným nebo normálním koronarogramem (88).

Proč je u drtivé většiny neischemických myokardiálních lézí přítomna pouze lehká elevace troponinu v řádech desetin mikrogramů/litr? Těch důvodů může být více, zpravidla působící noxa není čistě zaměřena na myokard (seps), dále při menším poškození kardiomyocytu bývá zachycen zejména rychlý únik solubilního troponinu, (detekovatelný již za 1–2 hodiny). Role následného dlouhého období proteolytické degradace troponin-tropomyosinového komplexu (centrální acidorezistentní části troponinu) je zde při malém rozsahu myokardiálního poškození patrně omezena. Při ischemickém postižení totiž během prvních 10 hodin roste troponin pomalu, následně dochází k postupnému strukturálnímu uvolňování troponinu, proteolýza postihuje nejprve N a C terminální části cTn, relativně odolnější jsou centrální části, které mohou být zachovány z 80 % i 5 dní (62–64).

V současné době tedy proti sobě stojí dva přístupy: Jednak ten „biochemický“, který prosazuje co největší analytickou přesnost a co největší eliminaci falešně negativních nálezů. Ruku v ruce s tím jde stále se zlepšující citlivost a technická dokonalost laboratorní analýzy. Naproti jde přístup „klinický“, kterému na straně jedné prospívá vyšší senzitivita používaných troponinových esejí např. při diagnostice akutních koronárních syndromů bez ST elevací, včasnější diagnostika všech infarktů myokardu, ale na straně druhé nesmíme zapomínat na celou škálu neischemického poškození srdečního svalu onemocněními, které mohou být přítomny současně buď u nemocného s přítomnou, nebo i nepřítomnou ischemickou chorobou srdečních. Tam může být nález pozitivního troponinu zavádějící, pacientovi je přisouzena diagnóza akutního koronárního syndromu a další důležitá diagnostika (srdeční selhání, seps, plicní embolie) tak může být opomenuta.

Jaké je tedy procento positivity troponinu v obecné populaci kardiologických nemocných? Jakkoli můžeme spekulovat o tom, že sérová pozitivita troponinu se u zdravých stabilizovaných pacientů nevyskytuje, denní praxe nás přesvědčuje o opaku, jak uvádím dále v textu.

Literární data se značně liší, v obecné populaci (např. preventivní studie) jde o jednotlivá procenta sérové positivity troponinu (hladina přesahující 99% percentil výskytu ve zdravé populaci), v souborech více polymorbidních nemocných jde až o desítky procent. V populaci zdravých dobrovolníků však z definice musí být troponin normální, respektive výskyt nesmí přesáhnout 1% (99. percentil je mezní hodnota normálu) (89–90).

Jaké klinické situace tedy predisponují k nálezu positivity troponinu?

Krom ischemické etiologie existuje v klinické praxi několik klinických jednotek s pozitivitou troponinu, který je uvolněn z myokardiální tkáně. Troponin se může do séra uvolňovat například při zánětlivých onemocněních: myokarditida i perikarditida mohou zapříčinit výrazně zvýšené hodnoty troponinů u hs troponinu T až desítkové hodnoty (ug/l) (91). Studie publikovaná Massimem v JACCu v roce 2003 však prokazuje pozitivitu troponinu T pouze u třetiny nemocných s akutní virovou nebo idiopatickou myokarditidou, CKMB pouze u desetiny (92), vyšší tendenci k pozitivitě troponinu měli mladší nemocní. Prognostický dopad positivity troponinu nebyl v této ani jiné studii dosud spolehlivě prokázán. Role virového zánětu ovlivňující myokard a působící drobnou myokardiální lézi může být značně podceněna. Zvláště, pokud si uvědomíme prevalenci virových onemocnění v běžné populaci. Na druhé straně však zůstává fakt, že většina pacientů, kteří prodělali benigní virové onemocnění, zpravidla nevyhledají lékařské ošetření, nejsou tedy vyšetřeni a ani jim není stanovena hladina troponinu. Virová myokarditida tak může být v běžné populaci častější, než se domníváme, běžně může působit subklinicky vyjádřenou myokarditidu, ve své fulminantní formě pak ale může vést k těžkému srdečnímu selhání případně i k úmrtí pacienta.

Podobně srdeční selhání jakékoliv etiologie může vést k elevaci troponinu. Mechanismem uvolnění je prostá nekróza, ale i apoptóza. Ve studii publikované Horwichovou (19) se nelišila přítomnost sérové positivity troponinu I u nemocných se srdečním selháním ischemické oproti neischemické etiologie, nicméně nález positivity troponinu znamenal rychlejší

progresi srdečního selhání a horší prognózu. Výskyt srdečního selhání byl v našem souboru poměrně nízký, resp. odpovídal prevalenci v obecné populaci osmdesátiletých – cca 10 % (Málek – 93). Podskupina našich pacientů se srdečním selháním vykazovala jeho mírnou formu. Ostatně kdyby tomu bylo jinak, byla by minimálně významná část indikovaná k resynchronizační léčbě biventrikulárním systémem (66).

Pacienti se srdečním selháním také často trpí fibrilací síní. Před deseti lety byla udávaná prevalence v rozmezí 5 % u nemocných s dušností NYHA I do 50 % u pacientů ve funkční třídě NYHA IV (94), soudobé soubory nemocných se srdečním selháním hovoří o prevalenci fibrilace síní v 13–27 % (95). Fibrilace síní krom svého tromboembolického rizika také bývá spojována s vyšším výskytem positivity troponinu v séru. Prof. Hijazi udává v subanalýze studie Aristotle 9,2% výskyt elevovaného high sensitivního troponinu I v souboru 14 821 nemocných. V této analýze je troponin spojován s horší prognózou pacientů, jeho elevace souvisí se statisticky signifikantně častějším výskytem CMP (85). Rovněž práce Roldánova 2012 (96) udává pozitivitu hs troponinu T u 31 % populace 930 pacientů s fibrilací síní. Roldánova práce také udává hs troponin T jako marker horší prognózy (kombinovaný cíl kardiovaskulárních příhod), větší predikční hodnotu v tomto souboru poskytuje kombinace troponinu T a interleukinu 6 (IL6) (ref. 96). Kombinace těchto dvou veličin je logická, zejména to poukazuje na přítomnost systémové zánětlivé odpovědi a vyšší morbidita takových pacientů není překvapující. Fibrilace síní zde spíše reprezentuje sekundární projev jiného často mitigovaného onemocnění (sepsy, srdeční selhání etc.). Proč ale i zcela „endotelově stabilní“ nemocní s fibrilací síní mají vyšší hladiny troponinů, přijatelně vysvětleno není.

My v naší práci také konstatujeme vyšší vstupní koncentrace troponinu I u nemocných s následnou jednodutinovou kardiostimulací a také u pacientů se vstupním rytmem fibrilace síní oproti nemocným s prováděnou dvoudutinovou stimulací a zachovalým sinusovým rytmem. Tyto skupiny se vzájemně zcela nekryjí – viz graf č. 3, vyšší hladina troponinu I je u nemocných s iniciálním rytmem fibrilace síní zřetelná- viz tabulka č. 9. Průměrná hladina ale nepřesahuje 99. percentil a počet pozitivních záchytů troponinu I (tedy počet nálezu hladin vyšších než 99. percentil) se neliší. O patofyziologické podstatě tohoto jevu můžeme pouze spekulovat. Čistě hemodynamické vysvětlení dopadů fibrilace síní na cirkulaci patrně neobstojí. Je potřeba spíše se zaměřit na výskyt komorbidit. Pacienti s fibrilací síní bývají starší a opravdu v našem souboru starší jsou, i když jen o 2 roky, což patrně nehraje

významnou roli, dále bývají zpravidla více polymorbidní, což jednoznačně nekonstatujeme, vliv může mít také přítomnost tachykardie u nositelů fibrilace síní.

V našem souboru bylo ve skupině s jednodutinovou stimulací zařazeno kromě většího množství nemocných, jejichž iniciální rytmus před primoimplantací kardiostimulátoru byla permanentní fibrilace síní také 12 pacientů se zachovalým sinusovým rytmem. V době zahájení naší studie (2009) neplatila tolik striktní pravidla stran nutnosti implantace dvoudutinového systému u nemocných se zachovalým sinusovým rytmem. V našem souboru tak malé skupině 12 pacientů se zachovalým sinusovým rytmem byl implantován pouze jednodutinový kardiostimulátor. Jednalo se vesměs o indikace u polymorbidních pacientů a programce byla v záložním back-up režimu VVI 40/min.

Zatímco u pacientů s ischemickou myokardiální lézí je patofyziologický mechanismus uvolnění jednotný, v případě srdečního selhání se velmi často jedná o kombinaci několika mechanismů. Mechanismus odúmrti kardiomyocytů, resp. poměru nekrózy a apoptózy u nemocných s chronickým srdečním selháním není jasný, apoptóza jednoznačně hraje v progresi srdečního selhání klíčovou roli, zvýšený enddiastolický tlak vede k expresi protoonkogenů, které podporují hypertrofii, přetrvávající vliv růstových faktorů vede k iniciaci apoptózy (97–98). Samotná hypertrofie myokardu je rovněž spojena s lehkou elevací troponinu (99), mechanismem může být jistě relativní ischemie u hypertrofického myokardu akcentovaná koronární nemocí. Pozitivita troponinu jako markeru tíže srdečního selhání byla popsána i v aktuálně publikované studii PARAMOUNT s neprilysinem (100).

Další nosologickou jednotkou, u které může dojít ke zvýšení hodnoty troponinu je plicní embolie. Diagnostický význam troponinu je však okrajový, kromě anamnestických dat jsou klíčová zobrazovací vyšetření (spirální CT angiografie plicnice nebo ventilačně perfuzní scintigrafie plicní), dříve používaná angiografie plicnice se pro svou invazivitu již provádí spíše výjimečně.

K uvolnění troponinu do séra vede jednak mikroskopické poškození stěny pravé komory a dále též vyšší napětí stěny pravé komory, které působí zvýšení spotřeby kyslíku a možný rozvoj ischemie pravé komory. Během dilatace pravé komory dochází k disrupci a mikroskopickému poškození myokardu, dále též k lokální ischemii dané dilatací (20–22). Pozitivita troponinu u plicní embolie je navíc považována za marker horší prognózy (86).

Markery horší prognózy představují zvýšené sérové hladiny obou troponinů jak T, tak I (101–103). Negativní hodnota troponinu T je s 98% pravděpodobností markerem příznivé prognózy (ESC guidellines pro plicní embolizaci 2014 – viz 104). Plicní embolie je časté onemocnění doprovázející celou škálu interních stavů. Při diagnostice plicní embolie může pozitivita troponinu naopak vést k chybné diagnóze akutního koronárního syndromu, zejména když jsou přítomny EKG repolarizační změny na přední stěně srdeční.

Pozitivita troponinu je často zjištěna při renální insuficienci. Etiopatogeneze tohoto jevu je zatím nejasná, nízké hladiny troponinu u nemocných s chronickou renální insuficiencí jsou popisovány opakovaně (35). Původní teorie o snížené clearanci troponinu u nemocných s renálním selháním se nezdají být opodstatněné již z toho důvodu, že molekula troponinu je příliš velká. Nelze však vyloučit sníženou clearance fragmentů troponinu (8-25 kDa), které jsou dále v séru detekovány (36). Troponin T se u nemocných s renální insuficiencí vyskytuje mnohem častěji než troponin I (105). Diris (36) ve své práci diskutuje jaká je normální clearance troponinu, respektive fragmentů troponinu, neboť ve zdravé populaci je normou sérová koncentrace troponinu T 0,0002 ug/l, to představuje fyziologickou roční ztrátu myokardu 27 mg. Běžně je tedy troponin v séru zdravých osob nedetekovatelný (limit detekce 0,003 ug/l), u pacientů se sníženou renální clearancí však může dojít k nahromadění fragmentů troponinu v séru a zvýšení jejich hladiny nad 99. percentil výskytu v populaci. Teorii o snížené clearanci troponinových fragmentů odpovídá i skutečnost, že u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny dochází ke snížení hladin troponinu (107–108).

U většiny situací tak musíme identifikovat patologickou noxu, která působí na myokard a vede tak ke zvýšení hladiny troponinu nad 99. percentil. Vyjímkou je právě renální insuficience, kdy primárně na myokard žádná noxa nepůsobí, troponin se v séru hromadí pouze z důvodu jeho snížené clearance. Profil dialyzovaných pacientů je stran ischemické choroby srdeční výrazně rizikový (hypertenze, diabetes, dyslipidemie), nemocní jsou dále významně polymorbidní (CHOPN, stavy po CMP). Khan ve své metaanalýze (109) uvádí prognostickou souvislost elevace obou troponinů na zvýšenou mortalitu nemocných s chronickou renální insuficiencí. Se zvýšenou mortalitou dále významně pozitivně koreluje doba, po kterou je nemocný přítomen v dialyzačním programu.

Etiologie zvýšení troponinů u těchto stavů je pravděpodobně multifaktoriální, významná část pacientů má chronickou ischemickou chorobu, za přispívajících faktorů jako jsou tachyarytmie, anémie, akutní infekce tak může dojít k rozvoji myokardiální léze a troponin je detekován v séru. Dalším pravděpodobným mechanismem je nejspíše akutní koronární syndrom, který může být zejména u nemocných s diabetem v dialyzačním programu poddiagnostikován, může jít o proběhlé drobné oligosymptomatické až asymptomatické akutní koronární léze s drobným sérovým leakem troponinu.

V naší práci byl podíl pacientů s renální insuficiencí poměrně nízký a korelaci mezi vstupní elevací troponinu a renálních parametrů jsme neprokázali. Přesto elevace troponinu u nemocných s renální insuficiencí pozitivně koreluje s vyšší mortalitou. Důvodem však není aktuální přítomnost akutního koronárního syndromu, ale vyšší mortalita obecně včetně té kardiovaskulární (37–38). Kardiologičtí nemocní zpravidla netrpí pouze jednou přidruženou chorobou, nýbrž komplexem spolu souvisejících klinických syndromů – diabetes, hypertenze, dyslipidemie, nikotinismus, obezita etc. Proto je vcelku logické, že pacienti se zvýšeným troponinem při renální insuficienci mají vyšší riziko kardiovaskulární mortality (Khan – 109). Klinický význam tohoto jevu by měl být interpretován opatrně, rozhodně bychom se neměli uchýlovat pouze k přímočaré indikaci ke koronarografickému vyšetření, které ve svém důsledku může nemocnému s významnou renální insuficiencí i uškodit, ale pacienta komplexně posoudit stran jeho rizikového profilu.

Pozitivitu troponinu zjišťujeme též u sepse. Při ní dochází vlivem uvolnění cytokinů a mediátorů zánětu k poklesu kontraktilní funkce myokardu. Klíčovým mediátorem sepse je TNF alfa, který je významným činitelem systémové odpovědi na infekční insult (110). Dále interleukiny 1 a 6. Amman 2003 (111) popisuje korelaci mezi hladinou TNF alfa a troponinu T. TNF alfa jakožto mediátor systémové odpovědi zároveň působí rozvoj dysfunkce levé komory. TNF alfa a IL1 patří také mezi aktivátory koagulační kaskády a mají klíčovou roli v rozvoji DIC v rozvinuté fázi septického šoku. Specifické blokátory TNF alfa však v léčbě sepse efekt nepřinesly (Zazula – 110). Typickými činiteli poklesu kontraktilní funkce jsou bakteriální toxiny: endotoxin u G – bakterií, dále toxin *Staphylococcus aureus* (tzv. toxin toxického šoku) a streptokokový toxin A (streptokoky skupiny A). Zároveň dochází k lokální poruše mikrocirkulace a k hypoxémii, která následně vede k myokardiální nekroze (23). Dalším přispívajícím faktorem je bakteriální toxemie (112) a její negativní toxický dopad na

myokard. Při genezi myokardiálního poškození jsou také významné doprovodné příznaky sepse: Míra elevace troponinu koreluje pozitivně s tíží hypotenze (25) a tedy i s intenzitou vasopresorické podpory (24). Záměna diagnózy za akutní koronární syndrom u septických nemocných může mít závažné důsledky. Provedení prosté koronarografie pacientovi nemusí ublížit. Pokud je však neindikovaně provedena koronární angioplastika, pacient je zbytečně zatížen duální inhibicí a z toho vyplývajícím vyšším rizikem krvácení.

Dalším mechanismem uvolnění troponinu při sepsi je únik troponinu z kardiomyocytů ve formě myokardiálních blebs, jak již bylo popsáno výše a publikováno Favorym (39). Patrně působí souběžně několik mechanismů uvolnění troponinu do séra. Je známo, že elevace troponinu je markerem hoší prognózy a vyšší mortality u nemocných se septickým šokem (24–26). U septických nemocných se jako první podobně jako u dysfunkce jiné etiologie vyvíjí nejprve diastolické srdeční selhání. Diastolická dysfunkce levé komory a dilatace pravé komory nejlépe koreluje s elevací troponinu. Sepsí navozená dysfunkce LK nezvyšuje jednoroční mortalitu (115), změny jsou pravděpodobně reverzibilní. Všichni pacienti v našem souboru žádným závažným infekčním onemocněním netrpěli, proto tento mechanismus se na elevaci troponinu I v našem studovaném souboru nepodílel.

Podobný efekt nebyl ale pozorován v pediatrické populaci, kdy v práci Raye (28) bylo studováno 30 dětí se sepsí průměrného věku 9,5 roku s mortalitou 7 %. V celém souboru bylo 53 % pacientů s přítomností nějaké formy dysfunkce levé komory. Elevace troponinu ani přítomnost dysfunkce levé komory však s mortalitou nekorelovaly. Ačkoli v souboru bylo 70 % pacientů chronicky nemocných v předchorobí, lze předpokládat, že se jedná o soubor se zcela jinou charakteristikou než ve většině prací s dospělými, kteří budou trpět přítomností ischemické choroby srdeční. Dále je zcela klíčové hodnocení diastolické dysfunkce (v dětské populaci poměr $E/\dot{E} > 2$, v dospělé populaci bývá hodnota poměru $E/\dot{E} > 8$). Obecně srovnávat dětskou a dospělou populaci s ohledem na výskyt troponinu by bylo značně zavádějící a jakkoliv pozitivita troponinu v dospělé populaci pacientů se sepsí nese prognostickou informaci, v dětské populaci se jedná spíše o marker okrajového významu.

Další významnou skupinou s elevací troponinu jsou nemocní s ischemickou cévní mozkovou příhodou. Elevace troponinu u pacientů s proběhlým ischemickým iktem je známou

skutečností (32, 116). Zejména to konstatuje Kerr ve své metaanalýze (32), kdy zároveň uvádí významnou korelaci s ischemickými změnami na EKG a zvýšenou mortalitu takovýchto pacientů. Naopak Ay (116) ve své práci uvádí 32 pacientů s nepřítomností ischemické choroby srdeční, kteří prodělali těžkou CMP a pozitivní troponin neměl nikdo z nich. K většímu výskytu pozitivního troponinu se kloní i Anders (33), který analyzoval 834 pacientů s akutním infarktem, pozitivitu troponinu konstatuje u 20,6 % nemocných, ve skupině s pozitivním troponinem byly signifikantně častěji přítomny rizikové faktory ICHS jakož i anamnéza již proběhlého infarktu myokardu. U nemocných s anamnézou CMP je výskyt přidružených kardiovaskulárních onemocnění podobně jako u pacientů s renální insuficiencí vysoký.

Patofyziologické hledisko osvětlení uvolnění troponinu z kardiomyocytu je přes četné práce zabývající se touto problematikou značně nejasné. Diskutuje se možnost přímého vlivu katecholaminů na myokard uvolněných v rámci stresové reakce při cévní mozkové příhodě do cirkulace (112). Tento vliv vede nejprve k vzestupu a následně k poklesu kontrakční funkce kardiomyocytu, poškození kardiomyocytu a uvolnění troponinu do séra je patrně zprostředkováno stressovými neuropeptidy a zánětlivou reakcí polymorfonukleárů (117). Dalším vysvětlujícím mechanismem může být prostý „farmakologický zátěžový test“, který navodí masivní uvolnění katecholaminů do cirkulace. Následující tachykardie, která je často v terénu chronických onemocnění, jak bylo konstatováno výše, včetně případné ICHS s přítomností chronických lézí vede ke zkrácení diastoly, zhoršení plnění koronárních tepen, které při přítomnosti stabilních aterosklerotických lézí nejsou schopny dostatečně perfundovat myokard a dochází tak k drobné lokální ischemii (112) s uvolněním troponinu. Podobně posttraumatický šok vede k elevaci troponinu (118). Čistě stressové působení vlastních katecholaminů na myokard bylo také popsáno (109). V zásadě jde o mechanismus podobný jako u nemocných s CMP (33) nebo u pacientů s Takotsubo kardiomyopatií (34). Možný vliv akutního stresu při implantaci kardiostimulátoru na elevaci troponinu u našeho studovaného souboru nepředpokládáme a ani k tomu neexistují žádné literární zdroje.

Další klinickou situací působící drobné myokardiální poškození s elevací troponinu je preeklampsie. Jde o akutní stav v porodnictví, který ohrožuje matku i novorozence na životě. Preeklampsie bývá spojena se zvýšením hodnot troponinu I. Podle Fleminga (29) je elevace troponinu I doprovázena jak zvýšením krevního tlaku, tak přítomností proteinurie. Pouhé

zvýšení krevního tlaku u těhotných ke zvýšení troponinu I nevede. Samotná preklapsie je však predisponujícím faktorem rozvoje akutního koronárního syndromu a troponin by měl být stanoven (124). Troponin T může být rovněž zvýšen u těhotných žen podstoupivších akutní tokolýzu: Adamcová konstatuje nástup hladin v 1. dni, dále lehká elevace přetrvává do 3. dne od zahájení terapie tokolytiky (125). Prognostický dopad elevace troponinu v této věkové skupině vesměs mladých žen znám není a patrně nemá význam.

Troponin T je také popisován jako marker myokardiálního poškození u plodů s placentární insuficiencí, tam jde patofyziologicky o hypoxemicky indukované poškození myokardu (126). V této práci byly hodnoceny vzorky pupečnickové krve, správně zde byly zohledněny normálně zvýšené hodnoty troponinu T u fyziologických novorozenců – jak popisuje Adamcová (55).

V celém našem souboru jsme zjistili rovněž poměrně významnou kardiovaskulární komorbiditu, která, jak bylo výše uvedeno, nevybočuje z věku obvyklé morbidit. Vyšší kardiovaskulární riziko našeho souboru starších nemocných se může promítnout do vstupní positivity troponinu I. Nárůst positivity troponinu po implantaci stimulačního systému těžko taková polymorbidita může ovlivnit a ani o tom neexistují literární data. Jakkoli by průkaz positivity troponinů v populaci mladých, nerizikových pacientů s primoimplantovaným kardiostimulátorem byl prospěšný, neboť elevace troponinu zejména u mladých nemocných je zpravidla vždy alarmujícím nálezem.

Nepředpokládáme, že by zvýšení jakýchkoliv kardiospecifických markerů, které ukazují pouze na lokální poškození pravé komory, vedlo ke zhoršení morbidit nebo dokonce prognózy pacientů. O tom sice neexistují žádné informace, ale z mechanismu myokardiálního poškození nepředpokládáme, že by takto malé zranění myokardu kardiostimulační elektrodou s fixačním systémem vedlo ke zhoršení pacientovy prognózy. Klinický význam tohoto jevu spočívá v ovlivnění výpovědní hodnoty těchto markerů krátce po implantaci elektrody a má tak zásadní diagnostický dopad. Pokud se v této době vysloví klinické podezření na vznik autního koronárního syndromu (bolest na hrudníku), nelze tak k diagnostice použít ani kardiospecifické markery, zpravidla ani EKG, kdy repolarizační fáze bývá ovlivněna mechanismem „cardiac memory“ (87) což je mechanismus vedoucí ke změně repolarizační fáze zejména v hrudních EKG svodech u nemocných u kterých předcházela

několikahodinová kardiostimulace. Prvním vyšetřením u takového pacienta (kromě EKG, které ale zpravidla z výše vysvětlených důvodů diagnostickou hodnotu ztrácí) by měla tedy být echokardiografie k vyloučení přítomnosti tekutiny v perikardiálním prostoru (tamponády) při možné perforaci pravé komory, při trvajících rozpacích pak nezbývá, než provést selektivní koronarografii.

12 Závěr

Troponiny jsou markery myokardiálního poškození. Původní představa mnohých autorů a klinických lékařů, kteří přisuzovali troponinům úlohu exkluzivního markeru ischemického poškození srdečního svalu, bere postupně za své. Troponin nemůže být takto univerzálním diagnostickým prostředkem aterosklerotického onemocnění čistě z toho důvodu, že jeho zvýšení není pro tuto situaci specifické. Širší diskuze nad mnoha patofyziologickými stavy, které mohou zvýšení troponinu způsobit, vyplývá ze stále se zvyšující senzitivity troponinových diagnostických setů. Tlak na vyšší senzitivitu používaných diagnostických souprav pochází od lékařů-biochemiků, kteří tak chtějí minimalizovat výskyt falešně negativních měření. Při této tendenci ale do hry vstupují další faktory, zejména případné ovlivnění preanalytické fáze a další tlak na vyšší senzitivitu diagnostických souprav do budoucna tak může mít i škodlivé důsledky v podobě falešně pozitivních nálezů. Klinický lékař musí být dostatečně odborně připraven na správnou interpretaci takovýchto výsledků. Specificita k myokardiální tkáni je však také absolutní, jakýkoliv troponin detekovaný v séru je myokardiálního původu (s výjimkou vzácných patologických svalových procesů) a zpravidla často má i prognostickou informaci pro další vývoj pacientova onemocnění. Interpretace je vždy na klinickém lékaři a vždy je potřeba zohlednit všechny relevantní faktory. Četnými autory často zmiňovaná „prognostická role“ u neischemického poškození myokardu a přímočará interpretace, která přisuzuje každé byť drobné elevaci sérového troponinu při současném abnormálním nálezu na EKG váhu a uzavírá klinický syndrom jako akutní koronární onemocnění, může vést v konečném důsledku k poškození pacienta jednak zbytečnou invazivní diagnostikou, dále nevhodnou a riskantní kombinací léčbou (antikoagulační a antiagregační).

Zásadním přínosem naší práce je průkaz drobné elevace troponinu I u nemocných podstupujících primární implantaci kardiostimulátoru za použití elektrod s aktivní fixací, která vrcholí několik hodin po provedeném výkonu. Takovýto nález u asymptomatického pacienta je zcela obvyklý a není potřeba mu věnovat zvýšenou pozornost. Pravděpodobně ani nemá žádný prognostický dopad pro nemocného. V kontextu patofyziologických změn je dobře interpretovatelný, čemuž napovídá nejen mechanismus prostého myokardiálního poranění,

ale i vyšší rychlost nástupu sérových hladin oproti klasickému ischemickému poškození myokardu.

Pokud pacient rozvine krátce po primoimplantaci kardiostimulačního systému symptomy typické pro akutní koronární syndrom je třeba mít napaměti ztrátu diagnostické funkce troponinu a takového pacienta podrobit jiným diagnostickým metodám.

Seznam zkratek

AAI	režim čistě síňové kardiostimulace
AV	atrioventrikulární
CMP	cévní mozková příhoda
DDD(R)	režim dvoudutinové kardiostimulace (s frekvenčním senzorem)
DDI	režim dvoudutinové kardiostimulace (inhibiční odpověď na vlastní rytmus pacienta)
CHOPN	chronická obstruktivní plicní nemoc
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL(6)	interleukin 6
SKG	selektivní koronarografie
Tn I	troponin I
TnT	troponin T
VAT	dvoudutinový režim síní spouštěné komorové stimulace
V00	fixní mod (komora trvale stimulována)
VVI(R)	režim jednodutinové kardiostimulace (s frekvenčním senzorem)

Literatura

- 1/ HARTSHORNE, D. J. Interactions of desensitized actomyosin with tropomyosin, troponin A, troponin B, and polyanions. *The Journal of general physiology*, 1970, 55.5: 585-601. ISSN 0022-1295.
- 2/ KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 790 s. ISBN 978-80-247-3068-4.
- 3/ ENGLIŠ, Miroslav; ŠOCHMAN, Jan. *Srdeční troponiny v klinické praxi*. TAC-TAC agency, 2009. ISBN 978-80-260-4045-3.
- 4/ PARMACEK, Michael S.; SOLARO, R. John. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in cardiovascular diseases*, 2004, 47.3: 159-176. ISSN: 00330620.
- 5/ GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. Vyd. v ČR 1. Jinočany: H & H, 1995, XII, 681 s. ISBN 80-85787-36-9.
- 6/ BODOR, Geza S., et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clinical chemistry*, 1997, 43.3: 476-484. ISSN 0009-9147.
- 7/ MURRY, Charles E.; JENNINGS, Robert B.; REIMER, Keith A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74.5: 1124-1136. ISSN 0009-7322.
- 8/ NA, Heung Sik, et al. Ventricular premature beat—driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia. *American heart journal*, 1996, 132.1: 78-83. ISSN 0002-8703.
- 9/ OŠTÁDAL, Bohuslav, et al. Developmental determinants of cardiac sensitivity to hypoxia 1. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2014, 92.7: 566-574. ISSN 0008-4212.
- 10/ FRIEDECKÝ, B., et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab*, 2008, 16.37: 1. ISSN 1210-7921.

- 11/ WIDIMSKÝ, Petr; KALA, Petr; ROKYTA, Richard. Summary of the 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevations. Prepared by the Czech Society of Cardiology☆. *cor et vasa*, 2012, 54.5: e273-e289. e-ISSN 1803-7712.
- 12/ OLÁH, Attila, et al. Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. *International journal of cardiology*, 2015, 182: 258-266. ISSN 0167-5273.
- 13/ SAGE, MARTIN D.; JENNINGS, R. B. Cytoskeletal injury and subsarcolemmal bleb formation in dog heart during in vitro total ischemia. *The American journal of pathology*, 1988, 133.2: 327. ISSN 0002-9440.
- 14/ ARMSTRONG, Stephen C.; SHIVELL, Christine L.; GANOTE, Charles E. Sarcolemmal blebs and osmotic fragility as correlates of irreversible ischemic injury in preconditioned isolated rabbit cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2001, 33.1: 149-160. ISSN 0022-2828.
- 15/ HICKMAN, Peter E., et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411.5: 318-323. ISSN 0009-8981.
- 16/ LA GERCHE, Andre, et al. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart*, 2008, 94.7: 860-866. ISSN 1355-6037.
- 17/ CHEN, Yingjie, et al. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *Journal of Applied Physiology*, 2000, 88.5: 1749-1755. ISSN 8750-7587.
- 18/ THYGESEN, Kristian, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60.16: 1581-1598. ISSN 07351097.
- 19/ HORWICH, Tamara B., et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*, 2003, 108.7: 833-838. ISSN 0009-7322.
- 20/ LUALDI, John C.; GOLDHABER, Samuel Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *American heart journal*, 1995, 130.6: 1276-1282. ISSN 0002-8703.

- 21/ GIANNITSIS, Evangelos, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*, 2000, 102.2: 211-217. ISSN 0009-7322.
- 22/ MEYER, Thomas, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 36.5: 1632-1636. ISSN 0735-1097.
- 23/ EBELT, H.; WERDAN, K. Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2012, 107.1: 24-28. ISSN 2193-6218.
- 24/ TURNER, Andrew; TSAMITROS, Mary; BELLOMO, Rinaldo. Myocardial cell injury in septic shock. *Critical care medicine*, 1999, 27.9: 1775-1780. ISSN 0090-3493.
- 25/ ARLATI, S., et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive care medicine*, 2000, 26.1: 31-37. ISSN: 0342-4642.
- 26/ CHENG, Hui, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study. *Journal of critical care*, 2014. Dec.18. ISSN 0883-9441.
- 27/ LANDESBURG, Giora, et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation. *Critical care medicine*, 2014, 42.4: 790-800. ISSN 0090-3493.
- 28/ RAJ, Shashi, et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *The Journal of pediatrics*, 2014, 164.1: 72-77. e2. ISSN 0022-3476.
- 29/ FLEMING, Sean M., et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2000, 107.11: 1417-1420. ISSN: 1471-0528.
- 30/ VASILE, Vlad C., et al. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *The American journal of medicine*, 2013, 126.12: 1114-1121. ISSN 0002-9343.
- 31/ FROMM JR, Robert E. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Critical care medicine*, 2007, 35.2: 584-588. ISSN 0090-3493.

- 32/ KERR, Gillian, et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2008, 28.3: 220-226. ISSN 1421-9786.
- 33/ ANDERS, B., et al. What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients? *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2012, 36.3: 211-217. ISSN 1421-9786.
- 34/ RAMARAJ, Radhakrishnan; SORRELL, Vincent L.; MOVAHED, Mohammad Reza. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2009, 14.1: 6. ISSN 1205-6626.
- 35/ DIRIS, Jart HC, et al. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*, 2004, 109.1: 23-25. ISSN 0009-7322.
- 36/ SWINKELS, B. M., et al. Prevalence and clinical significance of an elevated cardiac troponin I in patients presenting to the emergency department without chest pain. *European journal of internal medicine*, 2006, 17.2: 92-95. ISSN 0953-6205.
- 37/ AVILES, Ronnier J., et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *New England journal of medicine*, 2002, 346.26: 2047-2052. ISSN 1533-4406.
- 38/ HERZOG, Charles A.; MA, Jennie Z.; COLLINS, Allan J. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339.12: 799-805. ISSN 1533-4406.
- 39/ FAVORY, Raphael; NEVIERE, Remi. Bench-to-bedside review: significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit. Care*, 2006, 10.224: 3-5. ISSN 1364-8535.
- 40/ HORÁČEK, J. M., et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma*, 2004, 52.5: 430-434. ISSN 0028-2685.
- 41/ ŠROMOVÁ, T.; STRNADOVÁ, V.; HRSTKOVÁ, H. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclines in children and possibilities of its prevention. *Vnitřní lékařství*, 2002, 48.7: 649-656. ISSN 1801-7592.

- 42/ GIANNITSIS, Evangelos, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry*, 2010, 56.2: 254-261. ISSN 0009-9147.
- 43/ SOUČEK, Eduard. *Statistika pro ekonomy*. VYSOKÁ ŠKOLA EKONOMIE A MANAGEMENTU, Praha, 2006. 30 s. ISBN 978-80-86730-06-6.
- 44/ Jabor A. et al., Encyklopedie laboratorní medicíny pr klinickou praxi- verze 12,[Internet], SEKK s.r.o., Praha, prosinec 2014, ISBN 80-238-9775-6.
- 45/ THYGESEN, Kristian, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*, 2010, 31.18: 2197-2204. ISSN 1522-9445.
- 46/ HAMM, Christian W., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 2011, 32.23: 2999-3054. ISSN 1522-9445.
- 47/ REICHLIN, Tobias, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*, 2011, 124.2: 136-145. ISSN 0009-7322.
- 48/ JANOTA, Tomáš. Biochemical markers in the diagnosis of myocardial infarction. *Cor et Vasa*, 2014, 56.4: e304-e310. ISSN 0010-8650.
- 49/ JANOTA, Tomáš. Biochemické markery nekrózy myokardu v současné klinické praxi. *Interv Akut Kardiol* 2013; 12(1): 28–33. ISSN 1803-5302.
- 50/ MUELLER, Matthias, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*, 2012, 58.1: 209-218. ISSN 0009-9147.
- 51/ VENGE, Per, et al. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *The American journal of cardiology*, 2002, 89.9: 1035-1041. ISSN 0002-9149.

- 52/ DALLMEIER, Dhayana, et al. Sex-Specific Associations of Established and Emerging Cardiac Biomarkers with All-Cause Mortality in Older Adults: The ActiFE Study. *Clinical chemistry*, 2014, clinchem. 2014.230839. ISSN 0009-9147.
- 53/ LATINI, Roberto; MASSON, Serge. Significance of measurable cardiac troponin by high-sensitivity assays in patients with chronic stable heart failure. *Coronary artery disease*, 2013, 24.8: 716-719. ISSN 0954-6928.
- 54/ TREVISANUTO, D., et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatrica*, 2003, 92.12: 1463-1467. ISSN 1657-2227.
- 55/ MAYER, Otto, et al. The predictive potential of asymptomatic mild elevation of cardiac troponin I on mortality risk of stable patients with vascular disease. *Clinical biochemistry*, 2014, Aug 1. ISSN: 0009-9120.
- 56/ SHIONIMYA, Haruki, et al. Left ventricular end-diastolic pressure and ejection fraction correlate independently with high-sensitivity cardiac troponin-T concentrations in stable heart failure. *Journal of cardiology*, 2014. ISSN 0914-5087.
- 57/ ADAMCOVA, M., et al. Troponin T levels in the cord blood of healthy term neonates. *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 1994, 44.2: 99-104. ISSN 0862-8408.
- 58/ CLARK, S. J., et al. Cardiac troponin T in cord blood. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2001, 84.1: F34-F37. ISSN 0003-9888.
- 59/ TREVISANUTO, Daniele, et al. Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biology of the Neonate*, 2005, 89.3: 190-193. ISSN 0006-3126.
- 60/ ARAÚJO, Katiací, et al. Plasma concentrations of cardiac troponin I in newborn infants. *Clinical chemistry*, 2004, 50.9: 1717-1718. ISSN 0009-9147.
- 61/ GAZE, D. C.; COLLINSON, P. O. Interpretation of cardiac troponin measurements in neonates – the devil is in the details. *Neonatology*, 2006, 89.3: 194-196. ISSN 1661-7800.
- 62/ FILATOV, Vladimir L., et al. Epitope mapping of anti-troponin I monoclonal antibodies. *IUBMB Life*, 1998, 45.6: 1179-1187. ISSN 1521-6551.

- 63/ KATRUKHA, Aleksei G., et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clinical chemistry*, 1998, 44.12: 2433-2440. ISSN 0009-9147.
- 64/ WU, A. H.; FENG, Y. J. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *European heart journal*, 1998, 19: N25-9. ISSN 1522-9445.
- 65/ STOCKINS, Benjamin A., et al. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing. *British heart journal*, 1994, 72.2: 190-191. ISSN 0007-0769.
- 66/ TÁBORSKÝ, Miloš; KAUTZNER, Josef. Summary of the 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*, 2014, 56.1: e57-e74. ISSN 1803-7712.
- 67/ VOJÁČEK, Jan, KETTNER, Jiří a BULVAS, Miroslav. *Klinická kardiologie*. 2. vyd. Praha: Nucleus HK, 2012. 1133 s. ISBN 978-80-87009-89-5.
- 68/ GUARDIGLI, Gabriele, et al. AV delay optimization and management of DDD paced patients with dilated cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1994, 17.11: 1984-1988. ISSN 1540-8159.
- 69/ JANOUŠEK, Jan. *EKG a dysrytmie v dětském věku: Praktický návod k diagnostice a léčbě*. 1. vyd. Jinočany: H & H, 1994, 127 s., tab. ISBN 80-85467-24-0.
- 70/ LIPOLDOVÁ, J.; NOVÁK, M. Historie trvalé kardiostimulace. *Kardiologická revue*, 2006, 8: 166-173. ISSN 2336-2898.
- 71/ Klener et al., *Vnitřní lékařství, Díl I., Kardiovaskulární onemocnění*, Karolinum, Praha, 1997, 205s., ISBN 382-210-97.
- 72/ BOOS, Christopher J., et al. Effects of transvenous pacing on cardiac troponin release. *Pacing and clinical electrophysiology*, 2004, 27.9: 1264-1268. ISSN 1540-8159.
- 73/ Táborský M. et al, *REPACE Registr pacemakerů 2010*, [online], Brno, Institut biostatistiky a analýz, ©2010. [Cit. 1. 3. 2015]. Dostupné z: <http://app3.registry.cz/index.php>.
- 74/ VAVERKOVÁ, H., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií. *Cor Vasa*, 2007, 49.3: K73-K86. ISSN 1803-7712.

- 75/ WIDIMSKÝ J., Cífková R., et al. Widimský sr J. za Českou společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa*, 2008, 50.1: 3-16. ISSN 1803-7712.
- 76/ MARTIGNANI, Cristian, et al. Troponin I rise after pacemaker implantation at the time of “universal definition of myocardial infarction”. *The American journal of cardiology*, 2009, 103.8: 1061-1065. ISSN 0002-9149.
- 77/ ALTIN, Timucin, et al. Effect of transvenous cardiac resynchronization therapy device implantation on cardiac troponin I release. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2007, 30.11: 1356-1362. ISSN 1540-8159.
- 78/ SBAROUNI, Eftihia, et al. The Ischemia-Modified Albumin in Relation to Pacemaker and Defibrillator Implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2008, 31.1: 83-87. ISSN 1540-8159.
- 79/ DAVOODI, Gholamreza, et al. Detection of myocardial injury due to defibrillation threshold checking after insertion of implantable cardioverter/defibrillators. *Acta cardiologica*, 2013, 68.2: 167-172. ISSN 0001-5385.
- 80/ HURST, Tanja M., et al. Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 34.2: 402-408. ISSN: 0735-1097.
- 81/ DWORSCHAK, Martin, et al. Mechanical trauma as the major cause of troponin T release after transvenous implantation of cardioverter/defibrillators. *Cardiology*, 2001, 95.4: 212-214. ISSN 0008-6312.
- 82/ SCHLÜTER, Thomas, et al. Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on biochemical markers of myocardial damage. *Clinical chemistry*, 2001, 47.3: 459-463. ISSN 0009-9147.
- 83/ FURNISS, Guy, et al. Cardiac troponin levels following implantable cardioverter defibrillation implantation and testing. *Europace*, Feb 2015, 17 (2) 262-266. ISSN 1099-5129.
- 84/ NIKOLAOU, Nikolaos I., et al. Marked troponin elevation after implantation of a permanent antibradycardia pacemaker. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52.6: 489-492. ISSN 1109-9666.

85/ HIJAZI, Ziad, et al. High-Sensitivity Troponin I for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*, 2014, 129.6: 625-634. ISSN 0009-7322.

86/ KUCHER, Nils; GOLDHABER, Samuel Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2003, 108.18: 2191-2194. ISSN 0009-7322.

87/ GELLER, J. Christoph; ROSEN, Michael R. Persistent T-wave changes after alteration of the ventricular activation sequence. New insights into cellular mechanisms of 'cardiac memory'. *Circulation*, 1993, 88.4: 1811-1819. ISSN 0009-7322.

88/ DANĚK, Josef, et al., Hodnoty troponinů u nemocných se stabilní ICHS. Abstrakt in *Interv Akut Kardiol* 2014; 13(4): ISSN 1803-5302. 12. konference akutní kardiologie, Karlovy Vary 7. - 9. 12. 2014.

89/ ZELLER, Tanja, et al. High-sensitivity cardiac troponin I in the general population – defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2014. ISSN 1437-4331.

90/ WALLACE, Thomas W., et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*, 2006, 113.16: 1958-1965. ISSN 0009-7322.

91/ BRANDT, Roland R.; FILZMAIER, Karsten; HANRATH, Peter. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *The American journal of cardiology*, 2001, 87.11: 1326-1328. ISSN 0002-9149.

92/ IMAZIO, Massimo, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 42.12: 2144-2148. ISSN 0735-1097.

93/ MÁLEK, F.; MÁLEK, I. Novinky v diagnostice a terapii chronického srdečního selhání. *Interní medicína pro praxi*, 2002, 9: 422-428. ISSN 1212-7299.

94/ ČIHÁK, Robert; HEINZ, Petr. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa*, 2004; 46(5): K 67–K77. ISSN 0010-8650.

- 95/ ANTER, Elad; JESSUP, Mariell; CALLANS, David J. Atrial fibrillation and heart failure treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 2009, 119.18: 2516-2525. ISSN 0009-7322.
- 96/ ROLDAN, V., et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 10.8: 1500-1507. ISSN 1538-7836.
- 97/ NARULA, Jagat, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335.16: 1182-1189. ISSN 0028-4793.
- 98/ EVAN, Gerard I., et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell*, 1992, 69.1: 119-128. ISSN: 0092-8674.
- 99/ SICILIANO, Massimo, et al. Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2000, 1.8: 532-535. ISSN 1129-4728.
- 100/ JHUND, Pardeep S., et al. Elevation in High-Sensitivity Troponin T in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Influence of Treatment With the Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696. *Circulation: Heart Failure*, 2014, 7.6: 953-959. ISSN 1941-3297.
- 101/ LANKEIT, Mareike, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism A Prospective Validation Study. *Circulation*, 2011, 124.24: 2716-2724. ISSN 0009-7322.
- 102/ JANATA, Karin, et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Bmj*, 2003, 326.7384: 312-313. ISSN 2044-6055.
- 103/ LA VECCHIA, L., et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart*, 2004, 90.6: 633-637. ISSN 1355-6037.
- 104/ KONSTANTINIDES, Stavros V., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 2014, ehu283. ISSN 1522-9445.

- 105/ FREDA, Benjamin J., et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 40.12: 2065-2071. ISSN: 0735-1097.
- 106/ NEWBY, L. Kristin, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60.23: 2427-2463. ISSN 0735-1097.
- 107/ MUSSO, Paolo, et al. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clinical biochemistry*, 1999, 32.2: 125-130. ISSN: 0009-9120.
- 108/ MCNEIL, A. R. Implications of a rapid decrease in serum troponin T levels after renal transplantation. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 2000, 30.5: 638-639. ISSN 0004-8291.
- 109/ KHAN, Nadia A., et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease a meta-analysis. *Circulation*, 2005, 112.20: 3088-3096. ISSN 0009-7322.
- 110/ ZAZULA, Roman; PRŮCHA, Miroslav. Úskalí imunomodulační léčby sepse. *Interní Med.* 2007; 9(7–8): 343–344. ISSN 1212-7299.
- 111/ AMMANN, Peter, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 41.11: 2004-2009. ISSN 0735-1097.
- 112/ AGEWALL, S., et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European heart journal*, 2011, 32.4: 404-411. ISSN 1522-9445.
- 113/ FERLITSCH, A., et al. The diagnostic value of CK-isoenzymes in suspected acute myocardial infarction (author's transl). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 1976, 101.9: 312. ISSN 0012-0472.
- 114/ ŠPAČEK, Rudolf. Infarkt myokardu-diagnostika. *Postgraduální medicína*, 2002:8, 881-890. ISSN 1212-4184.

- 115/ PULIDO, Juan N., et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2012. p. 620-628. ISSN 0025-6196.
- 116/ AY, Hakan; ARSAVA, Ethem Murat; SARIBAŞ, Okay. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin comparison with troponin T levels. *Stroke*, 2002, 33.1: 286-289. ISSN: 0039-2499.
- 117/ RAMARAJ, Radhakrishnan; SORRELL, Vincent L.; MOVAHED, Mohammad Reza. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2009, 14.1: 6. ISSN: 1205-6626.
- 118/ EDOUARD, A. R., et al. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. *Intensive care medicine*, 1998, 24.6: 569-573. ISSN 0342-4642.
- 119/ MAHAJAN, Vinay S.; JAROLIM, Petr. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation*, 2011, 124.21: 2350-2354. ISSN 0009-7322.
- 120/ SABATINE, Marc S., et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *European heart journal*, 2009, 30.2: 162-169. ISSN 1522-9445.
- 121/ VAŠATOVÁ, M., et al. Kardiální troponin T ultrasenzitivní metodou – porovnání metod. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2010, 197. ISSN 1210-7921.
- 122/ JOZWIAK, Mathieu, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011. p. 206. ISSN 1069-3424.
- 123/ BORUTAITE, Vilmante; BROWN, Guy C. Mitochondria in apoptosis of ischemic heart. *FEBS letters*, 2003, 541.1: 1-5. ISSN 0014-5793.
- 124/ NARIN, Nazmi, et al. Diagnostic value of troponin T in neonates of mild pre-eclamptic mothers. *Biology of the neonate*, 1998, 75.2: 137-142. ISSN 0006-3126.
- 125/ ADAMCOVÁ, Michaela, et al. Cardiac troponin T in pregnant women having intravenous tocolytic therapy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 1999, 262.3-4: 121-126. ISSN 0932-0067.

126/ MÄKIKALLIO, Kaarin, et al. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation*, 2002, 105.17: 2058-2063. ISSN 0009-7322.