

**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Katedra interních oborů**

**Prognostický význam systémové humorální odpovědi  
na elektivní perkutánní transluminální koronární angioplastiku  
a koronární stent**

**Disertační práce**

**Hradec Králové 2007**

**MUDr. Jaroslav Dušek**

Velmi rád bych poděkoval všem svým spolupracovníkům, bez jejichž pomoci by tato práce nikdy nemohla vzniknout. Na prvním místě jsou to moji školitelé. Panu MUDr. Josefу Šťáskovi, Ph.D. děkuji za cenné rady a pomoc při zajištění dostatku finančních prostředků na nákladná laboratorní vyšetření. Panu doc. MUDr. Jaroslavu Gregorovi, CSc. mnohokrát děkuji za cenné rady a připomínky při zpracování výsledků. Na tomto místě musím také vzpomenout pana prof. MUDr. Vladimíra Pidrmana, DrSc., který byl mým prvním školitelem a poskytl mi velkou pomoc v úvodu studia. Za cenné připomínky, podporu a vytvoření příjemných pracovních podmínek děkuji přednostovi I. interní kliniky FN HK panu prof. MUDr. Janu Vojáčkovi, DrSc.

Děkuji také panu prof. RNDr. Miloši Tichému, CSc. a laborantkám biochemické laboratoře II. interní kliniky FN HK a později ÚKBD FN HK za provedení laboratorních stanovení. Ve výčtu spolupracovníků, kteří se podíleli na vzniku této práce nesmím zapomenout také na MUDr. Vladimíra Mašína z katetry lékařské biofyziky Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty v Hradci Králové, který se podílel na statistickém zpracování.

## **Obsah**

<b>1.</b>	<b>Cíl práce</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Úvod</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Teoretická východiska práce</b>	<b>9</b>
3.1.	Prognóza nemocných s ICHS	9
3.2.	Restenóza po perkutánní koronární intervenci	11
3.3.	Prevence restenózy po perkutánní koronární intervenci	13
3.4.	Biochemické a imunologické markery v kardiologii	15
3.4.1.	Kreatinkináza (CK), izoenzym CK-MB, CK-MB mass	18
3.4.2.	Troponin T a troponin I	19
3.4.3.	Ischemií modifikovaný albumin	21
3.4.4.	HS C-reaktivní protein	28
3.4.5.	Další využitelné markery	32
3.5.	Humorální změny po perkutánní koronární intervenci	37
3.5.1.	Změny kreatinkinázy CK, izoenzymu CK-MB a CK-Mbmass po perkutánní koronární intervenci	37
3.5.2.	Změny troponinu T a I po perkutánní koronární intervenci	38
3.5.3.	Změny IMA po perkutánní koronární intervenci	40
3.5.4.	Změny HS C-reaktivního proteinu po perkutánní koronární intervenci	40
<b>4.</b>	<b>Metodika práce</b>	<b>42</b>
4.1.	Charakteristika sledovaného souboru pacientů	42
4.2.	Provedené výkony a medikace	45
4.2.1.	Perkutánní koronární intervence	45

4.2.2. Podaná medikace	45
4.2.3. Intervenované cévy a charakteristiky intervence a event. komplikace	46
4.3. Způsob odběru a zpracování vzorků	48
4.4. Metody použité při stanovení plazmatických hladin sledovaných ukazatelů	49
4.5. Další sledování pacientů	50
4.6. Statistické zpracování výsledků	51
4.7. Hodnocené parametry	51
<b>5. Dosažené výsledky</b>	<b>53</b>
5.1. Výsledky hodnocení ischemií modifikovaného albuminu	53
5.2. Výsledky hodnocení HSCRP	58
5.3. Výsledky hodnocení markerů myokardiální nekrózy	63
5.4. Výsledky hodnocení ALT a AST	66
5.5. Dlouhodobé sledování pacientů	69
5.5.1. Kontrolní koronarografie	69
5.5.2. Restenóza intervenovaného úseku	71
5.5.3. Morbidita a mortalita během dlouhodobého sledování	74
5.6. Prognostický význam hodnocených markerů	74
5.6.1. Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu	74
5.6.2. Prognostický význam HSCRP a markerů myokardiální nekrózy	75
<b>6. Diskuse</b>	<b>77</b>

<b>7.</b>	<b>Závěr</b>	<b>84</b>
<b>8.</b>	<b>Seznam použité literatury</b>	<b>86</b>
<b>Seznam tabulek</b>		<b>105</b>
<b>Seznam obrázků</b>		<b>107</b>
<b>Seznam použitých zkratek a akronym</b>		<b>108</b>

## **1. Cíl práce**

Cílem práce je u nemocných s ischemickou chorobou srdeční - stabilní anginou pectoris:

- zjistit četnost vzestupu markerů myokardiální nekrózy po elektivní perkutánní koronární intervenci a nově využít i marker myokardiální ischemie - ischemií modifikovaný albumin.
- zjistit vztah těchto ukazatelů k základním anamnestickým datům nemocných, proměnným koronární intervencím (implantace koronárního „bare metal“ stentu, implantace iradiovaného koronárního stentu či prostá balónová dilatace, insuflační čas a insuflační tlak) a v neposlední řadě i vztah ke komplikacím PCI.
- v průběhu dlouhodobého sledování ve srovnání s markery myokardiální nekrózy a C-reaktivním proteinem prokázat prognostický význam elevace ischemií modifikovaného albuminu ve vztahu k výskytu akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody a k mortalitě. Za hlavní sledovaný parametr byla považována opakovaná revaskularizace intervenovaného úseku (TLR).

## **2. Úvod**

Kardiovaskulární choroby jsou v současné době v ekonomicky vyspělých zemích příčinou více než poloviny všech úmrtí. Počátek tohoto „epidemického“ výskytu kardiovaskulárních onemocnění, a především ischemické choroby srdeční (ICHS), se datuje do druhé poloviny dvacátého století. Zhruba od roku 1991 můžeme pozorovat ve vyspělém světě postupný pokles úmrtnosti na onemocnění srdce a cév. Tento pokles mortality je důsledkem primární prevence i výsledkem komplexní léčby. Technický pokrok a ekonomické podmínky umožňují včas a efektivně léčit akutní koronární příhody. Farmaceutický průmysl vyrábí účinné láky, které jsou běžně dostupné. Primární a sekundární prevence je široce zpopularizována a využívána. Klesá počet kuřáků a snižují se i průměrné koncentrace cholesterolu v krvi. Také v souvislosti s lepším odhalováním a léčbou arteriální hypertenze, diabetu mellitu a hyperlipidemií se první manifestace kardiovaskulárních chorob přesouvá do stále vyšších věkových kategorií (*Cífková 2002*).

Snad nejvíce je patrný pokrok v léčbě ischemické choroby srdeční na poli intervenční kardiologie. Perkutánní koronární intervence se vedle farmakoterapie a chirurgické revaskularizace stala nedílnou součástí léčebných možností, které současná medicína nemocným s ischemickou chorobou srdeční nabízí. Česká republika se během posledních 12 let přesunula z jednoho z posledních míst v Evropě mezi 10 nejvýkonnějších států co do počtu intervenčních koronárních výkonů na jeden milion obyvatel. Jestliže bylo v roce 1994 prováděno téměř dvakrát více kardiochirurgických operací než perkutánných intervencí, v roce 2001 již bylo dvakrát více nemocných léčeno intervenčně než chirurgicky a dnes se tento poměr blíží 3:1 (*Vojáček 2003*).

Velkým přínosem pro intervenční kardiologii pak bylo rozšíření používání koronárních stentů do denní praxe, což dává intervenčnímu kardiologovi do rukou

metodu použitelnou v případě eventuální komplikace PTCA a umožnilo řešit postižení koronárních tepen, která byla dříve pro tutu metodu kontraindikovaná. Hlavním přínosem zavedení implantace koronárních stentů je však snížení výskytu nejzávažnější komplikace – restenózy zhruba o polovinu (*Fischman 1994, Serruys 1994, Serruys 1998*). Předpokládá se, že hlavní podíl na vzniku většiny komplikací zřejmě nese větší nebo menší poškození cévní stěny, ke kterému při insuflaci balónku při PCI často dochází, a které stojí na počátku patologicko-fyziologického procesu končícího v časné fázi disekcí nebo úplným uzávěrem intervenované cévy, v delším časovém odstupu restenózou v místě intervence. Výskyt pozdních restenóz by pak měly zcela zásadně snížit léky potahované stenty (drug-eluting stents). Restenóza tak nadále zůstává závažným problémem pro pacienta a lékaře. Je ale také ekonomickým problémem, protože výrazně prodražuje léčbu pacientů s ICHS.

### **3. Teoretická východiska práce**

#### **3.1. Prognóza nemocných s ICHS**

Kromě určení přesné diagnózy a následného stanovení správného postupu léčby bychom měli být schopni informovat nemocného s ischemickou chorobou srdeční rovněž o jeho prognóze. Základem musí být vždy přísné ovlivnění klasických rizikových faktorů aterosklerózy. Pokud chceme správně posuzovat prognózu nemocných s ischemickou chorobou srdeční, je třeba si uvědomit, že se jedná o značně heterogenní skupinu nemocných. Patří sem jak nemocní s akutními formami ischemické choroby srdeční, tak i s chronickými formami ICHS. Může se jednat o zcela izolovanou epizodu projevu ICHS a prognóza těchto nemocných z hlediska kardiovaskulárních onemocnění při vhodné léčbě bude téměř srovnatelná s prognózou ostatní populace. U jiných nemocných se naopak může jednat o terminální projevy ICHS se všemi nepříznivými důsledky.

Do skupiny nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční, kterých se tato práce týká, jsou řazeni pacienti s chronickými intermitentními epizodami ischemie myokardu provázenými stenokardiemi (angínózními záchvaty) nebo jejich ekvivalenty. Roční úmrtnost pacientů v této skupině se pohybuje mezi 1,6 a 3,2 % a výskyt infarktu myokardu nebo úmrtí je mezi 3 a 4,6 %. Největším rizikem pro nemocné s chronickou formou ICHS je progrese aterosklerózy a vznik akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo náhlé srdeční smrti (*Aschermann 2004*).

Mezi faktory, které výrazně ovlivňují prognózu těchto nemocných, jsou řazeny:

- funkce levé komory srdeční
- rozsah postižení koronárního řečiště
- stupeň a rozsah ischemie při funkčních testech
- možnost revaskularizace myokardu a farmakologická léčba.

Za faktory s nejvyšší výpovědní hodnotou jsou považovány znalost rozsahu postižení koronárního řečiště a zhodnocení funkce levé komory. Průměrná roční mortalita nemocných s postižením jedné věnčité tepny je 2 %, u nemocných s postižením dvou věnčitých tepen 2 až 4 %, při postižení všech tří věnčitých tepen 4 až 8 %. Roční mortalita nemocných s postižením kmene levé věnčité tepny je vysoká a odhaduje se na 6 až 14 % (*Taylor 2002*). Nemocní po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory stanovenou echokardiograficky, ventrikulografií během katetrizačního vyšetření nebo jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) na 50 % a více, mají jednoroční mortalitu desetkrát nižší než nemocní po infarktu myokardu s poklesem ejekční frakce levé komory pod 30 %. Prognosticky významnou známkou je také rozsah reverzibilního perfúzního poškození, který nejlépe stanovíme pomocí radionuklidových metod, zátežovou echokardiografií nebo magnetickou rezonancí. Nepřítomnost perfúzního postižení je naopak spojena s výbornou prognózou. K faktorům, které také nepříznivě ovlivňují prognózu daného pacienta, patří výskyt srdečních arytmii, zejména setrvalých komorových tachykardií, fibrilace komor a anamnestický údaj o úspěšné kardiopulmonální resuscitaci mimo akutní fázi infarktu myokardu. Vedle těchto klinických a morfologických faktorů, které ovlivňují prognózu nemocných s chronickou formou ICHS, existuje i řada biochemických markerů s již prokázaným nebo diskutovaným prognostickým významem. Prognostický význam se má za prokázaný u troponinu I, C-reaktivního proteinu a solubilního CD 40 ligandu, velmi pravděpodobně i u pregnancy-associated plasma protein A.

Prognózu nemocných po elektivních PCI predikují kromě výše zmíněných faktorů i další skutečnosti, jako je např. charakter intervenované léze – kalibr intervenované cévy, délka léze, excentricita, kalcifikace, zakřivení a faktory vztahující se k samotnému výkonu (*Kishi 1997*).

### **3.2. Restenóza po perkutánní koronární intervenci**

Nemocní po koronárních intervencích v místě koronární stenózy jsou na rozdíl od neintervenovaných pacientů ohroženi reokluzí či restenózou v místě intervence. U části nemocných, kteří splňují angiografická kritéria restenózy, nedojde k recidivě klinických obtíží. Proto se v současné době častěji efekt intervence definuje potřebou opakované revaskularizace příslušné stenózy nebo cévy (TLR – target lesion revascularization, TVR – target vessel revascularization). Příčina restenózy je multifaktoriální, na jejím procesu se podílí elastický recoil – přirozená reakce elastické tkáně na roztažení způsobující 30-40% redukci lumina tepny po odstranění dilatačního balónku, nadměrná neointimální hyperplazie – což je vlastně přirozený, ale vystupňovaný proces hojení a regenerace poraněné cévy, chronická negativní remodelace tepny, lokální trombus a částečně i progrese samotné aterosklerózy.

Vysoký tlak dilatačního balónku redukuje zúžení arterie zatlačením aterosklerotických hmot do stěny cévy, dochází k podélnému a příčnému natažení tepny. Současně však znamená významné postižení cévní stěny. Dochází k postižení endotelu, intimy, ale i ostatních vrstev cévy. Dochází k natření svrchních vrstev, někdy fisury zasahují do hlubších vrstev, vzácně je narušena zevní integrita cévy. Přiměřená fisurace je ale na druhé straně základní podmínkou úspěšné PTCA. Dochází k disekci intimy různého stupně. Po uvolnění tlaku a odstranění dilatačního balónku nastupuje řada procesů, jejichž cílem je obnovení integrity poškozené cévy.

Céva jako elastická tkáň je balónkem cirkulárně i podélně roztažena a po uvolnění tlaku v důsledku své elasticity má tendenci se mechanicky vracet k svému původnímu rozměru. Tento proces nazývaný elastický recoil se uplatňuje v maximální míře v časném období po PTCA, k další remodelaci cévní stěny dochází však i v dalších několika měsících po výkonu.

V místě poškození endotelu věnčité cévy dochází okamžitě k adhezi a agregaci destiček a k vývoji různě velkého trombu, který představuje závažnou akutní nebo subakutní komplikaci. Vedle mechanického efektu se trombocyty a buňky endotelu podílejí na procesech následujících po PCI svojí humorální aktivitou. Z cévní stěny je uvolňován tkáňový faktor, který způsobuje aktivaci vnější koagulační kaskády s tvorbou trombinu. Trombocyty degranulují a uvolňují řadu vazoaktivních látek a růstových faktorů - destičkový růstový faktor (PDGF), epidermální růstový faktor (EGF), transformační růstový faktor (TGF a, b). Uvolnění těchto růstových faktorů zahajuje reparaci cévní stěny. Růstové faktory vedou k rychlé regeneraci endotelu, současně dochází k proliferaci hladkých svalových buněk (SMC) a k jejich migraci z médie do poškozené intimy. Dalším významným růstovým faktorem je fibroblastový růstový faktor (FGF a, b). Ten ovlivňuje aktivitu buněk endotelu a SMC. Společně s TGF ovlivňuje produkci intersticiální matrix (kolagen, proteoglykany, fibronectin, laminin). Poranění cévní stěny balónkem, kromě výše popsaných mechanismů, významně stimuluje zánětlivou reakci, při které dochází k infiltraci postiženého místa neutrofily, makrofágy a lymfocyty. Hojení cévní stěny s tvorbou neointimy, které se uplatňuje při rozvoji restenózy, je tedy výsledkem řady koordinovaných událostí – buněčného dělení, migrace a diferenciace různých typů buněk, řízených lokálně i systémově uvolňovanými humorálními působky, mezi které patří i C-reaktivní protein, který je mimo jiné předmětem zájmu této práce.

Při hledání příčin akutních komplikací PCI bylo v mnoha klinických studiích prokázáno, že po části úspěšných perkutánních koronárních intervencí dochází k elevaci markerů myokardiálního postižení. Tato skutečnost je připisována periprocedurálnímu uzávěru boční větve, mikroembolizacím do periferie intervenované cévy či neadekvátnímu roztažení cévní stěny při nafouknutí balónu (*Rodes-Cabau 2001*).

Detekce tohoto myokardiálního poškození po intervenčních výkonech na koronárních tepnách představuje relativně samostatnou skupinu problémů, neboť poškození cévní stěny a od toho odvozené poškození myokardu je ve většině případů zcela minimální a běžně užívanými diagnostickými postupy obtížně zachytitelné. Je zajímavé, že většinou tyto změny nekorelují se změnami na EKG (*Ravkilde 1994*). Klinický a prognostický význam těchto nálezů není úplně znám. Jasnější je situace v případě závažnější komplikace, jakou je např. rozsáhlá disekce intervenované cévy či okluze v místě dilatace. Projevy této události můžeme většinou zachytit jak na EKG, tak i v běžně stanovovaných laboratorních ukazatelích, jakými jsou např. kreatinkináza a její izoenzym MB, troponin T nebo troponin I. U nemocného můžeme zaznamenat i klinické příznaky ischemie. To vše v souvislosti s koronární intervencí nám bohatě splňuje diagnostická kritéria pro infarkt myokardu (*Widimský 2002, Van de Werf 2003*). Jaké možnosti tedy máme k dispozici při sledování myokardiálního poškození po invazivních výkonech na koronárních cévách ? Pokud pomineme EKG, které je v této situaci velmi málo senzitivní a specifické, zůstávají nám na prvním místě biochemické markery. V literatuře je v této souvislosti popisován záchyt defektů perfuse při zátežovém (<sup>99m</sup>Tc-tetraosmin SPECTu u 17 % pacientů po elektivní PCI s implantací stentu. Výskyt těchto defektů perfuse byl spojen s trendem k výššímu výskytu restenózy (*Rodes-Cabau 2001*).

### **3.3. Prevence restenózy po perkutánní koronární intervenci**

Po zavedení koronárních stentů do klinické praxe představovaly hlavní problém jejich časné trombotické uzávěry. Zatím nejlepší výsledky v jejich prevenci přinesla kombinační antiagregační terapie. Především kombinační terapie kyselinou acetylosalicylovou (ASA) a clopidogrelu prokázala v řadě studií, např. CURE –

nemocní s akutním koronárním syndromem bez ST-elevací (*CURE Trial Investigators 2001*) nebo CREDO – nemocní po koronární intervenci pro stabilní AP, nestabilní AP a infarkt myokardu (*Steinhubl 2002*), zvláště při předléčení před koronární intervencí (*Bhatt 2003*), na pacientech po PCI velmi slibnou účinnost. Naopak se nepotvrdily naděje vkládané do antikoagulační terapie podávané po implantaci stentu. Ve studiích ISAR, STARS, MATTIS a FANTASTIC nemocní s kombinovanou terapií ASA + perorální antikoagulans měli vyšší kardiovaskulární mortalitu a vyšší frekvenci reintervencí než nemocní s kombinační terapií ASA + ticlopidin. Navíc byl u nemocných s antikoagulační terapií vyšší výskyt krvácivých komplikací (*Bertrand 1998, Bhatt 2003, Rensing 2005*).

Cca 50% snížení procenta restenóz eliminací elastického recoilu bylo dosaženo po rozšíření koronárních stentů. Další vývoj směřoval k implantaci stentů vysokými tlaky (10-20 atm) a hledání jejich optimálních vlastností. Neosvědčily se nitinolové, tantalové stenty a stenty pokryté zlatem. Současné konstrukce stentů jsou kompromisem mezi optimální radiální sílou, optimálním pokrytím ošetřeného úseku, flexibilitou, crossabilitou, minimálním zkrácením po implantaci a dobrou radioopacitou. Revoluční změnu v intervenční kardiologii představuje užití stentů uvolňujících léky (DES – drug eluting stent), které výrazně snižují rozvoj neointimální proliferace a tím rozvoj restenózy. Přes tento významný pokrok dosahuje výskyt restenózy i při použití stentů uvolňujících paclitaxel či sirolimus 5 %, u komplikovaných lézí 9 %.

Další snížení výskytu restenóz by mohlo přinést širší využití metod umožňujících intervenčnímu kardiologovi zkontolovat výsledek provedené intervence. Kromě FFR (fractional flow reserve) - stanovení frakční průtokové rezervy myokardu, jako ukazatele funkčního stavu, je to především intravaskulární ultrazvuk, který

umožňuje detailní kontrolu místa intervence, zvláště pak kontrolu optimálního rozepnutí stentu v cévě (*Červinka 2000*).

Značné naděje byly vkládány do prevence restenózy brachyterapií (lokálním ozářením), která měla redukovat neointimální hyperplázií. Ve studiích bylo nejčastěji zkoušeno záření gama s iridiem-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) v léčbě restenóz. Do největší studie bylo zařazeno 252 pacientů a po šesti měsících byl výskyt in-stent restenózy 21 % ve srovnání s 49,5 % v placebové skupině (*Leon 2001*). Zkoušeno bylo také použití radioaktivního  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$  nebo použití záření beta emitujících  $^{55}\text{Co}$  stentů (*Štásek 2002, Červinka 2004a*). Určitou limitací brachyterapie se ukázal rozvoj restenóz na okrajích intervenovaného úseku (redukce neointimální hyperplázie pouze v těle stentu) a častější výskyt trombóz ve stentu (*Červinka 2004b*). Popisován je také vyšší výskyt pozdních restenóz daný zřejmě zpomalenou reendotelizací v místě intervence (*Costa 1999*). Hlavním úskalím brachyterapie ale zůstává její ekonomická a technická náročnost vyplývající z použití radioaktivních materiálů, která po zavedení DES její další uplatnění relativizuje.

Nepotvrzdily se také naděje vkládané do celé řady systémově podávaných léků ve snížení výskytu restenózy. Zkoušeny byly např. betablokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, ACE inhibitory, kortikosteroidy, antibiotika, inhibitory cytokinů apod.

### **3.4. Biochemické a imunologické markery v kardiologii**

V současné době je založena laboratorní diagnostika myokardiálního postižení na stanovení aktivity některých enzymů a některých kontraktilních proteinů, které se dostávají ve větší míře z poškozeného myokardu do krevního oběhu. V minulosti to byla především kreatinkináza CK (izoenzym CK-MB), aspartátaminotransferáza AST a laktátdehydrogenáza LD. Citlivým a především časným ukazatelem svalové nekrózy je

vzestup sérového myoglobinu. Dnes k tomu přistupují další kontraktilní proteiny, jako troponin T nebo troponin I a dále glykogenfosforyláza, izoenzym BB (*Masopust 1998*). Tyto markery mají schopnost detekovat pouze myokardiální nekrózu a nikoli myokardiální ischemii. Topografii diagnosticky užitečných komponent v kardiomyocytu znázorňuje tab. 1.

**Tab. 1** Lokalizace diagnosticky užitečných komponent v kardiomyocytu (*Masopust 1998*)

(CK = kreatinkináza, LD = laktátdehydrogenáza, AST = aspartátaminotransferáza)

Lokalizace	Komponenta
Sarkoplazma	CK (především CK-MB) LD (především LD1) AST Myoglobin Troponin (cytoplasmatické frakce – asi 5%)
Mitochondrie	CK – mito (asi 10%) AST (mitochondriální izoenzym)
Granula	Glykogenfosforyláza BB
Kontraktilní aparát	Troponin T Troponin I Lehké řetězce myozinu

Ne všechny uvedené ukazatele jsou však v dnešní době vhodné pro sledování myokardiálního poškození - týká se to např. jejich nízké specificity a senzitivity a jejich rozdílné dynamiky hladin v séru, ve kterém jsou v drtivé většině případů stanovovány.

Tabulka 2 ukazuje dynamiku jednotlivých nejčastěji používaných markerů myokardiálního poškození v čase.

Za určitý přelom v laboratorní diagnostice je pak možno považovat rok 2003, kdy byl k detekci myokardiální ischemie schválen The Albumin-Cobalt Binding (ACB) Test ke stanovení ischemií modifikovaného albuminu (*Wu 2003*). Kromě těchto markerů se v kardiologii těší velké pozornosti i široká plejáda biochemických a imunologických ulazatelů odrážejících aktivitu různých fází zánětu, základního patogenetického mechanismu vedoucího k aterosklerotickému postižení.

**Tab. 2** Vývoj hladin markerů myokardiálního poškození v čase (*Masopust 1998*)  
(CK = kreatinkináza, LD = laktátdehydrogenáza, AST = aspartátaminotransferáza)

	Vzestup za	Maximum za	Normalizace
CK	4-6 h	10-20 h	do 3 dnů
CK – MB	4-6 h	10-20 h, dříve než CK	do 2 dnů
Troponin I	3,5 h	9-17,6 h	za 4 více dní
Troponin T	3-6 h	9-25 h (14 h)	postupně od 4. dne až 2-3 týdny
Myoglobin	2-4 h	8-10 h	mezi 14.-18. h
AST	4-6 h	16-48 h	3.-6. den
LD	6-12 h	24-60 h	5.-7. den
Glykogenfosforyláza, izoenzym BB (GPBB)	2-3 h	za 8 h	za 40 h

### **3.4.1. Kreatinkináza (CK), izoenzym CK MB, CK MB mass**

Kreatinkináza (CK) je běžně stanovovaný enzym při podezření na myogenní lézi. V kosterním svalu je jeho koncentrace přibližně 5x vyšší než v myokardu. Kromě toho se vyskytuje v relativně vysoké koncentraci i v mozkové tkáni, trávicím ústrojí, o něco méně je ho v plicích, děloze a v játrech. Fyziologické hodnoty se pohybují v rozmezí 0,40 – 3,25 µkat/l u mužů a 0,40 – 2,83 µkat/l u žen. Fyziologické, až dvacetinásobné, zvýšení kreatinkinázy nastává u zdravých jedinců po tělesné námaze. Výhodou tohoto enzymu je nízká cena stanovení, nevýhodou nízká senzitivita i specificita. Vzhledem k relativně časnemu vzestupu i poklesu je možné stanovením CK MB časně detektovat reinfarkt po prvním infarktu myokardu.

Kreatinkináza má tři typy izoenzymů tvořených dvěma typy podjednotek – podjednotka M (od „muscle“) a podjednotka B (od „brain“). Jednotlivé izoenzymy jsou tvořeny vždy dimerem podjednotek M nebo B. Pro myokard je typický hybridní izoenzym CK MB, jehož poměrné zastoupení v myokardu je ze všech orgánů nejvyšší. Ke zvýšení hladin CK MB může dojít také při větším poškození kosterních svalů. Izoenzym CK MB je zde také přítomen byť ve zhruba 12x nižší koncentraci v porovnání s myokardem, ale jeho celkové množství je vzhledem k celkovému podílu kosterních svalů na tělesné hmotnosti větší. Pro rozlišení původu je možné použít index CK MB/CK, který je při poškození myokardu vyšší než 0,1 (10 %).

Elektroforézou lze oddělit tkáňovou izoformu CK-MB (MB2) od izoformy plazmatické (MB1). Tyto izoformy se od sebe liší v přítomnosti aminokyseliny lysin na karboxylovém konci řetězce M i B – po uvolnění do plazmy je u plazmatické izoformy tato terminální aminokyselina uvolněna karboxypeptidázou N. Normálně se tkáňová forma CK-MB vyskytuje v plazmě ve zcela minimálním množství, a proto umožňuje

její stanovení v plazmě rychlejší a více senzitivní diagnostiku infarktu myokardu (*Puleo 1990, Wu 1992, Puleo 1994*).

Dnes doporučovaná CK MBmass je kvantitativní hodnota stanovení koncentrace CK MB jako proteinu, které eliminuje zvýšení CK MB při přítomnosti CK BB imunoinhibičním testem. Fyziologické hodnoty jsou do 0,40 µkat/l. Hlavní výhodou je nižší počet falešně pozitivních výsledků, nástup zhruba o 1h dříve než u CK MB a vyšší kardiospecificita.

Izoforma CK MM se v myokardu vyskytuje jako CK MM3 se 2 lysinovými zbytky na svém C terminálním konci. Pokud se tento izoenzym při myokardiálním poškození dostane do plazmy, je štěpen na CK MM2 a následně na CK MM1. Tedy poměr CK MM3/CK MM1 je ukazatelem doby vyplavení enzymu z infarzovaného ložiska a tím i možným markerem obnovení průtoku při trombolytické terapii.

Existuje řada stavů, u kterých může docházet ke zvýšení CK nebo CK MB i bez přítomnosti akutního infarktu myokardu: celková CK může být zvýšena při svalových dystrofiích, po chirurgických výkonech a po traumatech, intramuskulárních injekcích, při intoxikaci alkoholem, křečích typu grand mal, plicní embolii, hypothyreóze, kolagenózách, při maligní hypertermii, ale i při velmi intenzivní svalové zátěži, po traumatické resuscitaci nebo defibrilaci. Ke zvýšení CK MB dochází po chirurgickém výkonu na srdeci, ale také u myokarditid, chronického renálního selhání a po velké svalové zátěži (např. maratónský běh) (*Jeremias 2002*).

### **3.4.2. Troponin T a troponin I**

Troponin T (TnT) existuje ve dvou formách – pro myokard a pro kosterní sval, a proto je možné specifické stanovení cTnT pouze z myokardu. Vyplavování troponinu T probíhá ve dvou vlnách: za 3-6 h po poškození myokardu dojde k vyplavení troponinu

T, který se nachází v sarkoplazmě, a druhá, větší část, která je vázaná na kontraktilní proteiny se vyplavuje později (během 4 dnů po atace). Hlavní výhodou tohoto markeru je ve srovnání s kreatinkinázou jeho mnohem vyšší senzitivita a specificita. Dle míry vzestupu troponinu T i troponinu I u nemocných s infarktem myokardu lze usuzovat na velikost myokardiální nekrózy (*Tanaka 1997*). Ke zvýšení hladin TnT může dojít i vlivem tvorby ve fetálních buňkách kosterního svalu, jak je tomu např. při polomyozitidě nebo dermatomyozitidě. Falešně pozitivní nálezy jsou také zachycovány u nemocných s renálním selháním.

Troponin I (TnI) je pokládán za specifitější než TnT pro poškození myokardu (není tvořen fetálními buňkami kosterního svalstva jako TnT). Nebylo zaznamenáno jeho zvýšení u polomyozitidy, dermatomyozitidy, akutní rhabdomolyzy, renálního selhání, polytraumat (pokud nebyl zasažen myokard) ani po extrémní tělesné zátěži. Falešně pozitivní zvýšení TnI se může nacházet u nemocných s těžkým srdečním selháním - pravděpodobně kvůli probíhající myofibrilární degeneraci a u nemocných s jaterní cirhózou etylické etiologie (*Pateron 1999*). Fyziologická hodnota záleží na použité komerční diagnostické soupravě, kterých je na rozdíl od troponinu T na trhu velké množství.

Zvýšení koncentrací srdečních troponinů u nemocných s akutními koronárními syndromy významně vypovídá o prognóze těchto pacientů a je nezávislým prediktorem mortality. V období po zavedení stanovování troponinu do klinické praxe bylo často diskutováno, jaká je hodnota „hraniční pro infarkt myokardu“, nebo byly hodnoty různým způsobem převáděny na „ekvivalentní“ hodnotu CK-MB. Tato skutečnost byla i podporována firmami dodávajícími diagnostické sety pro troponin. Tyto společnosti váhaly s používáním velmi nízkých hraničních hodnot, protože se obávaly, že klínici lékaři mohou ztratit důvěru v tyto testy, když uvidí prudký nárůst počtu zvýšených

hladin v porovnání s hodnotami CK-MB. Zčásti to bylo také dané nižší senzitivitou prvních testů, která neumožňovala použití velmi nízkých hraničních hodnot. Diagnostika troponinů se však v dalším období výrazně zdokonalila a od roku 1992 je jasné, že u pacientů s akutními koronárními syndromy jakákoli detekovatelná hladina troponinu má prognostický význam. Celý tento pokrok nakonec vyústil v redefinici akutního infarktu myokardu v doporučeních evropské a americké kardiologické společnosti (*Jaffe 2004*).

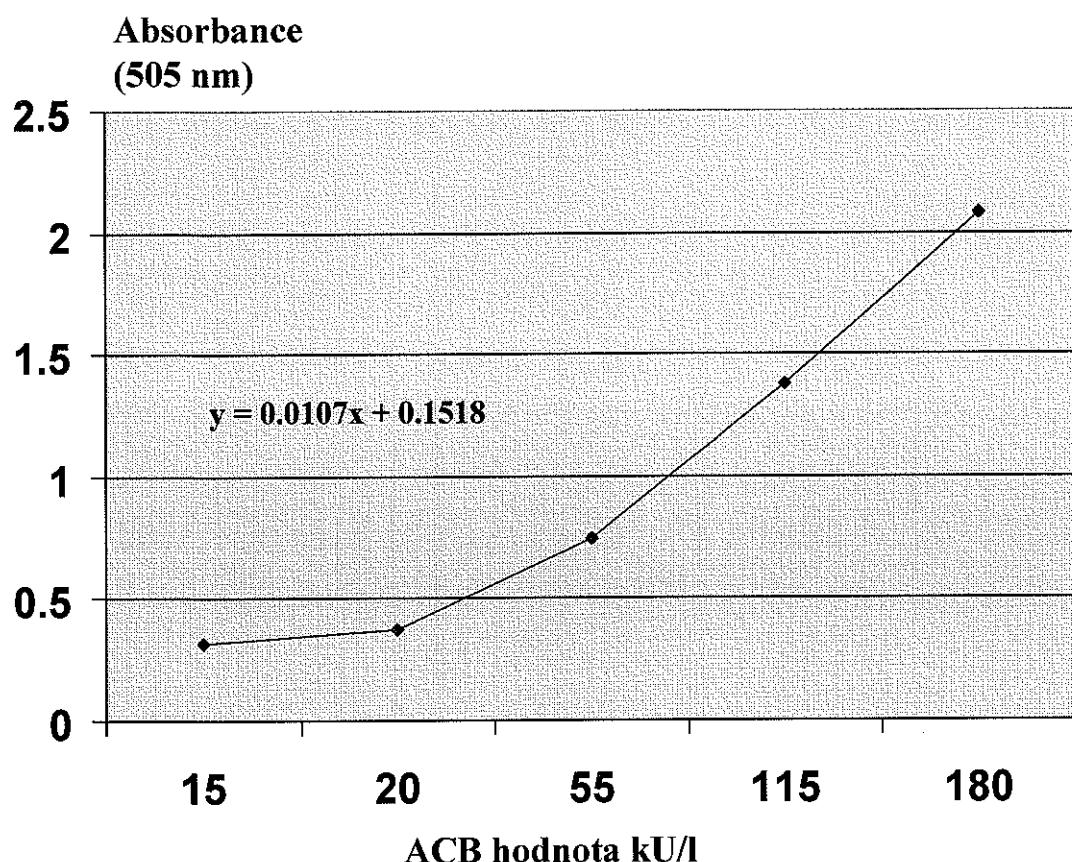
### **3.4.3. Ischemií modifikovaný albumin**

Vyšetření albuminu modifikovaného ischemií (ischemia modified albumin, IMA) měřené vyšetřením vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test, ACB) bylo navrženo jako nový standardní marker tranzitorní ischemie myokardu. Tento marker byl objeven na začátku devadesátých let dvacátého století a v únoru 2003 schválen FDA jako první marker myokardiální ischemie (*Bar-Or 1999, Wu 2003, Dušek 2005*).

Za fyziologických podmínek se N-terminální část lidského albuminu dokáže silně vázat na stopové prvky jako je kobalt, měď a nikl (*Bar-Or 2000*). Za tuto vazbu jsou zodpovědné první tři aminokyseliny Asp-Ala-His. K vývoji tohoto testu vedl poznatek, že při ischemii dochází u albuminu v cirkulaci ke strukturálním změnám na místě N-terminální části, což má za následek snížení vazebné schopnosti pro tyto kovy. Tento test tedy nepřímo měří schopnost N-terminální části lidského albuminu vázat se na exogenní kobalt Co<sup>II</sup>. Předpokládá se, že změny na N-terminální části albuminu, který přijde do styku s ischemickou tkání, jsou důsledkem produkce aktivních forem kyslíku, ischemie a/nebo reperfuse, hypoxie a acidózy (*Christenson 2001*). Vlivem těchto faktorů dochází také k uvolňování mědi z ceruloplazminu a jiných proteinů, které

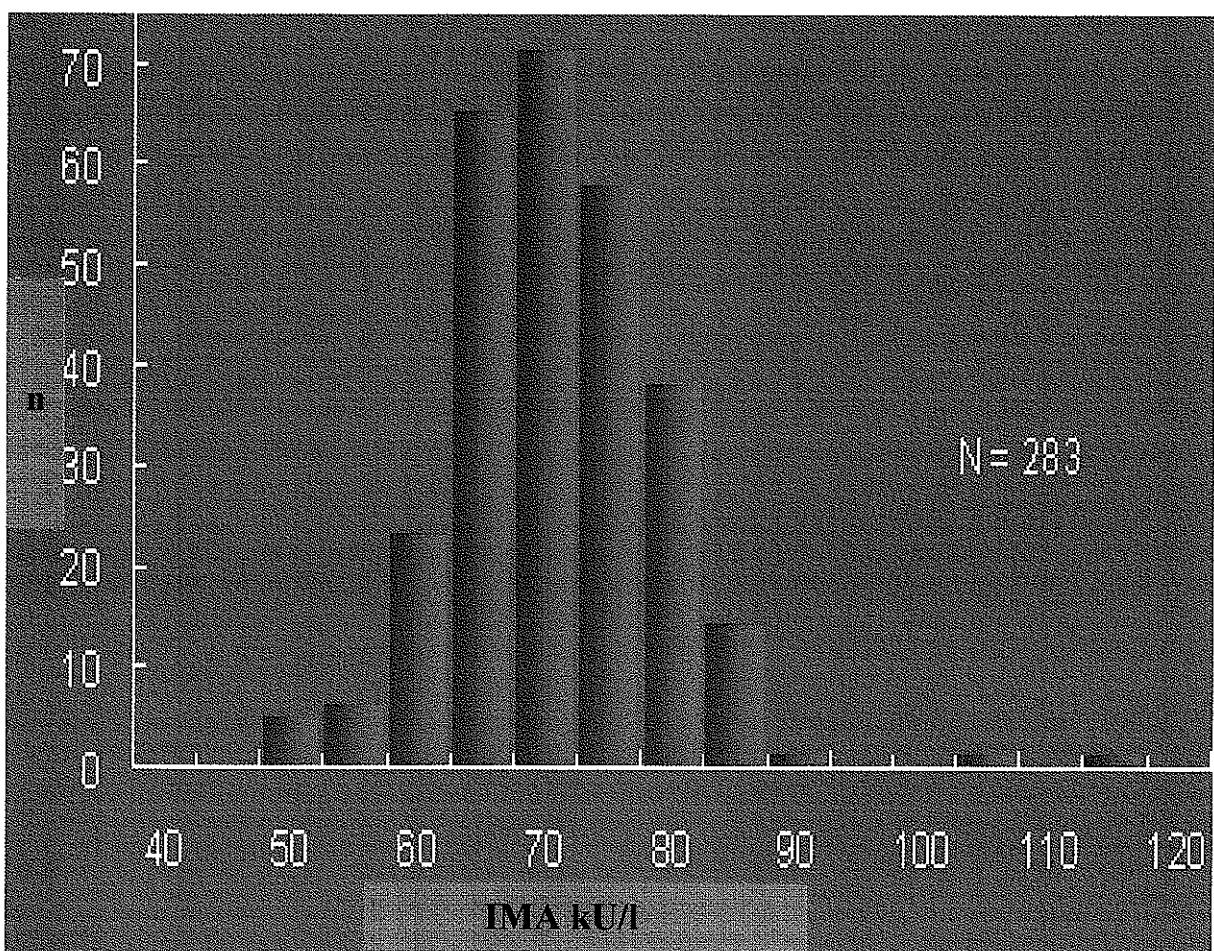
obsahují měď. Měď je navázána albuminem, přičemž dochází ke kompetici mědi i kobaltu na stejných vazebných místech N-terminálního konce albuminu, čímž je blokováno navázání kobaltu na albumin. Také proto se pokles měření kapacity albuminu pro kobalt považuje za nejvhodnější test pro hodnocení ischemie (*Stejskal 2004*). Mechanismus změn na N-terminálním konci albuminu není přesně znám a spekuluje se, že by změny spíše než ischemií mohly být způsobeny aktivními formami kyslíku. Pro to by svědčilo pozorování, že zvýšená hladina IMA u nemocných se systémovou sklerózou koreluje s hladinou markerů oxidativního stresu a nikoli s myokardiálním perfusním skóre a počtem perfusních defektů zjištěných při thaliové scintigrafii myokardu (*Borderie 2004*).

Test ACB je kvantitativním vyšetřením založeným na principu, že nemodifikovaný normální albumin intenzívě vychytává exogenní kobalt přidaný ke zkušebnímu médiu, zatímco IMA s menší afinitou nedokáže vychytat tolik kobaltu jako normální albumin. Kobalt, který se nevychytá na N-terminální části albuminu zůstává volný, a reaguje se složkami zkušebního média ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{DL-dithiotreitol}$ ) jako kolorometrický indikátor a fyziologický roztok), které vykáže při kolorimetrické kvantifikaci tmavší barvu. Kolorometrické stanovení se provádí při 505 nm. Obr. 1 ukazuje kalibrační křivku (*Fagan 2002*).



**Obr. 1** Kalibrační křivka užívaná při stanovování ACB  
(ACB = The Albumin-Cobalt Binding Test)

Po centrifugaci 1100 g je možno při  $-20^{\circ}\text{C}$  sérum uchovat a před stanovením rozmrazit na pokojovou teplotu. Jako fyziologické rozpětí IMA získané vyšetřením 283 zdravých dobrovolníků jsou udávány hodnoty 52 – 116 kU/l s 95. percentilem 85 kU/l. Rozložení hodnot IMA u zdravých jedinců ukazuje obr. 2 (*Sinha 2003, Wu 2003*).



**Obr. 2** Rozložení hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u zdravých jedinců

K vzestupu IMA dochází již za několik minut od začátku ischemie a zůstává zvýšený po několik hodin. K návratu k normě dochází za 6 h od ischemie (*Bar-Or 2001*). Nejasné zůstává, zda změny na N-terminálním konci lidského albuminu jsou reverzibilní, nebo vedou k preferenční degradaci proteolytickými systémy (*Borderie 2004*).

Na stanovení IMA nemají vliv různé hladiny hemoglobinu, bilirubinu, cholesterolu, triacylglyceridů a celkového proteinu (*Fagan 2002, Gidenne 2004*). Neprokázala se také závislost výsledku ACB testu na hladině albuminu (*Christenson 2001*). Byla sledována i potenciální možnost interference ACB testu s běžně podávanými léčivy – sledováno od hladiny terapeutické po hladinu vysoce překračující

terapeutické rozpětí. Interference nebyla prokázána u Warfarinu, Heparinu, kaptoprilu, chinidinu, kyseliny acetylosalicylové a nitroglycerinu (*Fagan 2002*). Nebyly zjištěny rozdílné hladiny IMA mezi muži a ženami a závislost na věku (*Gidenne 2004*).

Při interpretaci získaných výsledků je třeba mít na paměti možnost falešné pozitivity, se kterou se můžeme setkat u nemocných s cévní mozkovou příhodou (CMP) – vyšší vzestup u lidí s ischemickou CMP než hemoragickou. Teoreticky by mohlo dojít k vzestupu hladiny IMA i po jakékoli ischemii, což však v praxi nebylo prezentováno, jak to potvrzuje např. práce *Zapico-Muñize (Zapico-Muñiz 2004)*. Ten sledoval hladinu IMA po ischemii horní končetiny vyvolané nafouknutou tlakovou manžetou na tlak o 20-30 mmHg vyšší než byl maximální systolický tlak vyšetřovaných osob a potencovanou cvičením končetinou. Zaznamenal statisticky významný vzestup laktátu a amoniaku, ale u IMA došlo dokonce k poklesu. Ke stejnemu výsledku došel i Roy (*Roy 2004*), který sledoval IMA u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin, u kterých chodeckým testem indukoval ischemii. Také zde došlo ve vzorku odebraném ihned po ukončení zátěže ke statisticky významnému snížení hladiny IMA. K návratu k hodnotě jako před začátkem zátěže došlo do 1h. Tito autoři spekulují, že by tento časný pokles hladiny IMA mohl být způsoben interferencí s laktátem během biochemického stanovení, který je ve zvýšené míře během fyzické zátěže uvolňován. IMA u nemocných s ICDK sledoval i Montagnana (*Montagnana 2006*) opět s negativním výsledkem. V této souvislosti je zajímavá práce *Appla (Apple 2002)*, který stanovoval IMA u závodníků po doběhnutí maratónského běhu. U všech běžců došlo k signifikantnímu vzestupu IMA, ale pouze u 63 % z nich nad horní hranici normy a to až za 24-48 h po doběhnutí. Také zde byl pozorován ihned po zátěži spíše pokles IMA. Vzestup je vysvětlován prolongovanou muskuloskeletální a gastrointestinální ischemií. Teoreticky bychom tak mohli získat v případě souběhu nekardiální a kardiální ischemie

falešně negativní výsledek. Falešně pozitivní hodnota IMA by mohla být také získána u 1-3 % lidí s delečním defektem N-terminálního konce albuminu. Je popisováno, že vyšší hodnota IMA může být také u nemocných s aktivním karcinomem, bakteriálním nebo virovým infektem a v konečném stádiu renálního selhání a jaterní cirhózy.

Kinetika IMA byla také sledována u pacientů po radiofrekvenční ablaci. U těchto pacientů byl zaznamenán statisticky významný vzestup ve srovnání s pacienty, kteří podstoupili pouze elektrofyziológické vyšetření bez radiofrekvenční ablace. Tento vzestup je vysvětlován velmi rychlým vznikem fokální myokardiální nekrózy, jejíž charakter je zcela odlišný od relativně pomalu se vyvíjející nekrózy při ischemicko-reperfúzním postižení (*Roy 2004*). Statisticky významný vzestup IMA byl také pozorován po elektrické kardioverzi, přičemž nebyly zachyceny známky myokardiální nekrózy. Je zajímavé, že nebyla zjištěna korelace mezi použitou energií a hladinou IMA po verzi (*Roy 2004*). Ve skupině nemocných, kteří podstoupili aortokoronární bypass, je popisován signifikantní vzestup IMA u všech nemocných bez ohledu na to, zda byli operováni v mimotělním oběhu či bez něho a je považován za potenciálně velmi přínosný marker ischemie myokardu během operace, který u konkrétního nemocného může vysvětlit komplikovaný pooperační průběh (*Škvářilová 2005*).

V některých situacích může být naopak velmi vysoká senzitivita ischemií modifikovaného albuminu nevýhodou – nelze např. podle něj odlišit infarkt myokardu s nekrózou od přechodné ischemie při angině pectoris bez nekrózy myokardu (*Dušek 2005*).

Hlavní přínos stanovení IMA je tedy spatřován v diagnostice akutních koronárních syndromů. V klinických studiích byly normální koncentrace IMA u pacientů s akutní bolestí na hrudi prediktorem následných negativních výsledků při stanovení srdečních troponinů a naopak (*Christenson 2001, Wu 2001, Abadie 2005*).

Senzitivita pro záchyt akutního koronárního syndromu je udávána kolem 82 %. Pro srovnání senzitivita EKG je v této situaci udávána kolem 45 % a troponinu T kolem 20 %. Při kombinaci IMA a troponinu T dosahuje senzitivita 90 %, IMA a EKG 92 % a při kombinaci všech tří vyšetřovacích modalit dokonce 95 %. Pozitivní prediktivní hodnota IMA pro stanovení diagnózy akutního koronárního syndromu je udávána v rozmezí 73-88 % a negativní prediktivní hodnota 59-94 % (*Bhagavan 2003, Sinha 2004*). IMA je považován vedle anamnézy, EKG a vyšetření troponinů za další ukazatel, který by měl napomoci lékaři v rozhodnutí, kterého pacienta s bolestí na hrudi je možno z ambulance bezpečně propustit domů, a kterého je naopak třeba observovat a dále vyšetřovat (*Roy 2004*). Postavení IMA v nejbližší budoucnosti je tak při současném stavu znalostí o tomto ukazateli spatřováno v jeho zařazení mezi další testy (EKG, troponin, ...), které nemocní se suspekcí na akutní koronární syndrom podstupují při přijetí a nikoli v jeho izolovaném použití, jak to dokumentuje např. práce Worstera (*Worster 2005*). Dalšími předpokládanými možnostmi využití by mohly být např. zhodnocení perioperační ischemie nebo odhad latentní ischemie při zátěžovém EKG vyšetření (*Stejskal 2004*).

V souvislosti s diagnostikou akutních koronárních syndromů je diskutována i maximální hodnota IMA, kterou lze ještě považovat za normu. Pro zvýšení specificity testu jsou různými autory užívány v konkrétních případech obvykle hodnoty mírně vyšší než je všeobecně uznávaných 85 kU/l. Např. Anwaruddin (*Anwaruddin 2005*) navrhuje hodnotu 90 kU/l (senzitivita 80 % a specificita 31 %), Roy (*Roy 2004*) hodnotu 93,5 kU/l a Abadie (*Abadie 2005*) doporučuje hodnotu 97 kU/l, při které by senzitivita testu měla dosahovat 98 % a specificita 45 %.

Zdá se tedy, že ischemií modifikovaný albumin by mohl do budoucna představovat slibný biochemický marker využitelný k průkazu ischemie myokardu. Jedná se o první test schopný detektovat myokardiální ischemii a nikoli až nekrózu.

Velkou výhodou je časný vzestup od vzniku ischemie. Otázkou zůstává specificita testu, která je však v současné době velmi obtížně zodpověditelná vzhledem k nedostatku klinicky dostupných „zlatých standardů“ pro hodnocení ischemie myokardu. Pro větší rozšíření tohoto markeru do běžné praxe bude ještě třeba potvrdit popsané vlastnosti ischemií modifikovaného albuminu ve velkých studiích, protože dosavadní data byla získána na studiích s malým počtem pacientů s velmi rozdílným designem.

#### **3.4.4. HS C-reaktivní protein**

C-reaktivní protein (CRP) je bílkovina s elektroforetickou pohyblivostí podle použitého typu elektroforézy mezi rychlými gama a pomalými beta globulinami nebo v oblasti pomalých gama globulinů o molekulové hmotnosti 120 000 Da, která se skládá z pěti identických neglykosylovaných polypeptidových podjednotek (molekulová hmotnost 24 000 Da). CRP je syntetizován v játrech po stimulaci interleukinem 1 a 6. CRP má schopnost aktivovat komplementový systém, váže se kalcium dependentní vazbou na různé ligandy (např. polysacharidový obal pneumokoků C – odtud C-reaktivní protein, dále na cholinové fosfatidy a některé polykationtové a polyaniontové proteiny z rozpadlých buněk). Tím chrání organismus před škodlivým účinkem těchto nekrotických produktů. Aktivace komplementu působením CRP se děje nejen klasickou, ale též alternativní cestou (prostřednictvím „alternativní“ C3-konvertázy C3bBb, na rozdíl od klasické C3-konvertázy C4b2a). Kromě toho CRP může působit i na trombocyty účinkem na metabolismus prostaglandinů. Takto může CRP regulovat akutní zánětlivé procesy. Bylo prokázáno, že může bránit stimulaci T-lymfocytů a uvolňování lymfokinů. Dále může ovlivňovat fagocytózu působením na granulocytové a monocytové makrofágy. Pravděpodobně jednou z hlavních úloh je opsonizace

fragmentů nukleových kyselin a histonů (vzniklých z chromatinu při rozpadu vlastních a mikrobiálních buněk) a tím umožňuje jejich rychlejší odstranění – zabrání se tak tvorbě autoprotilátek proti jaderným elementům. Diskutována je schopnost CRP zamezit růstu některých nádorů a jeho přímá antioxidační aktivita.

Normální syntéza CRP (u stavů bez zánětu nebo nekrózy) činí 1-10 mg/24 h. Při reakci akutní fáze se toto množství zvyšuje až na 1000 mg/den. U chronických infekcí může být syntéza omezena pravděpodobně sníženou tvorbou IL-1 v monocytech a makrofázích (např. u lupus erythematoses, colitis ulcerosa, leukémie apod.).

CRP se vyskytuje v séru i za fyziologických podmínek – u dospělých jedinců průměrně 1,3 mg/l s variačním rozpětím 0,068-8,2 mg/l. Za patologických stavů však koncentrace CRP v séru může stoupnout až tisíckrát. CRP je dominující protein akutní fáze. U bakteriálních infekcí dosahuje CRP nejvyšších hodnot 200-300 mg/l. Naproti tomu u nádorových onemocnění nebývá tolik zvýšen. Jeho vzestup po navození reakce akutní fáze (infekční noxa, chirurgický výkon, infarkt myokardu) je velmi rychlý (6-8 h), maxima dosahuje za 24-48 h a normalizace nastává během 4 dnů (nejsou-li přidruženy komplikace) (*Pudil 1999*). Na rozdíl od bakteriálních infektů nebývá virová infekce provázena zvýšeným CRP. Užitečné je průběžné sledování hladiny CRP v séru. Úspěšná terapie antibiotiky se projevuje rychlým poklesem, naproti tomu při neúspěšné léčbě zvýšení přetrvává (*Masopust 1998*). Po podání kortikoidů je popisován pokles hladiny CRP (*Brotman 2005*).

V současnosti zažívá CRP renesanci zejména se zjištěním, že hodnoty nad 2-3 mg/l lze pokládat za prediktivní ukazatele pozdější koronární příhody u nemocných s anginou pectoris. Toto ohrožení bylo prokázáno i na velkých souborech zdravých jedinců (Tab. 3).

**Tab. 3** Studie analyzující vztah mezi CRP a kardiovaskulárními onemocněními (*Rifai 2001*)

Autor/studie	Typ studie	Délka	Výsledek studie
MONICA ( <i>Koenig 1999</i> )	randomizovaná, prospektivní, 936 pac.	8 let	2,6x vyšší riziko koronární příhody
Ridker (1998)	prospektivní, 122 pac., 244 kontrol	3 roky	5x vyšší riziko KVP, 7x vyšší riziko IM
Pirro (2001)	prospektivní, 2037 zdr. muži, stř. věk	5 let	1,8x vyšší riziko ICHС, nad 55 let
ECAT APS ( <i>Haverkate 1997</i> )	prospektivní u SAP a NAP, 2121 pac.	2 roky	2x vyšší relat. riziko koronární příhody

(CRP = C reaktivní protein, SAP = stabilní angina pectoris, NAP = nestabilní angina pectoris, KVP = kardiovaskulární příhoda, pac. = pacient, zdr. = zdraví, stř. = střední, relat. = relativní, ICHС = ischemická choroba srdeční, IM = infarkt myokardu)

V této souvislosti vystupuje CRP jednak jako marker odrážející aktivitu zánětlivého procesu a jednak jako efektorová molekula schopná ovlivňovat důležité biologické pochody různých buněčných typů. CRP např. zvyšuje expresi monocytárního chemoatraktivního proteinu 1 (MCP-1), interleukinu 6 a 8, adhezních molekul (ICAM-1, VCAM-1), E selektinu a inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a snižuje produkci NO. CRP může působit jako prokoagulační faktor, protože indukuje expresi tkáňového faktoru v monocytech, endoteliálních buňkách a hladkých svalových buňkách. CRP také zvyšuje proliferaci a migraci hladkých svalových buněk a endoteliálních buněk (*Li 2004, Cirillo 2005*). CRP je nalézán ve vysoké koncentraci

v cévní stěně ve velmi časné fázi formace ateromového plátu a tím je způsobeno ještě výraznější vystavení cílových buněk jeho působení.

Možná vysvětlení působení CRP jako nepříznivého kardiovaskulárního rizikového faktoru jsou (*Lagrand 1999*):

1. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu a závažnosti aterosklerózy
2. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu ischemie myokardu
3. CRP odráží zánět ve vztahu k rozsahu nekrózy myokardu
4. CRP odráží množství a aktivitu cirkulujících prozánětlivých mediátorů (TNF, IL 1, IL 6)
5. CRP odráží zánět koronárních tepen způsobený patogenním agens

Protože se pro tyto účely pohybujeme v hodnotách CRP v oblasti normálních hodnot, je nezbytné použít soupravy na vysoce citlivé (ultrasenzitivní) stanovení CRP v rozsahu hodnot 0,1-20 mg/l. V tomto případě pak mluvíme o stanovení vysoce citlivého (high sensitivity) CRP (HSCRP). Tento HSCRP nás pak může informovat o riziku ruptury ateromového plátu (Tab. 4) (*Ridker 2001*).

**Tab. 4** High sensitivity C reaktivní protein u více jak 5000 osob bez známek kardiovaskulárního onemocnění

Quintily	Rozpětí mg/l	Riziko
1	0,1-0,7	Nízké
2	0,7-1,1	Mírné
3	1,1-1,9	Střední
4	1,9-3,8	Vysoké
5	3,8-15,0	Velmi vysoké

Měření HSCRP doplňuje informaci o prognóze pro všechny koncentrace LDL-cholesterolu. Stanovení HSCRP nemá na hodnocení koncentrace cholesterolu přímou vazbu. Nemocní s vyššími koncentracemi HSCRP, avšak nižšími koncentracemi LDL-cholesterolu, mají vyšší absolutní riziko kardiovaskulárních onemocnění v budoucnu než osoby s vyššími koncentracemi LDL-cholesterolu a nízkými koncentracemi HSCRP (*Mitka 2004*).

Hlavním úskalím hodnocení zvýšených hodnot HSCRP je nespecifičnost tohoto stanovení. V běžné praxi se setkáváme většinou se staršími nemocnými, kteří trpí několika onemocněními současně. Právě tato polymorbidita způsobuje značné obtíže při interpretaci výsledků HSCRP. Průměrná hodnota HSCRP v dospělé populaci České republiky se pohybuje v rozmezí 2,28 – 3,05 mg/l (*Veselka 2002, Čeřovská 2006*). Proto zvýšené hodnoty CRP stanovené ultrasenzitivními metodami musí být hodnoceny individuálně u každého nemocného a u osob se známým chronickým zánětlivým (systémovým) onemocněním má použití HSCRP jen omezený význam.

### **3.4.5. Další využitelné markery**

**Aspartátaminotransferáza (AST)** se v myokardu vyskytuje v relativně vysoké koncentraci, dokonce mírně vyšší než v játrech. Fyziologické hodnoty jsou udávány přibližně v rozmezí 0,22 – 0,72 µkat/l pro muže a 0,18 – 0,67 µkat/l pro ženy. Těžká tělesná námaha může hodnoty AST zvýšit až o 75 %. Hodnocení poměru CK/AST vychází ze skutečnosti, že kosterní sval má 5 krát vyšší aktivitu CK než myokard, naproti tomu aktivita AST v myokardu a kosterním svalu je přibližně stejná. Tato skutečnost umožňuje při současném stanovení CK a AST v séru zachytit infarkt myokardu s pravděpodobností 90 %. Při infarktu myokardu je poměr menší než 10

(obvykle kolem 5-6), při poškození kosterního svalstva větší než 10 (obvykle kolem 27).

**Alaninaminotransferáza (ALT)** má dnes v kardiologii zcela marginální význam a využívá se hlavně jako indikátor hepatobiliárních poruch. V minulosti byla u nemocných s ICHS stanovována obvykle současně s AST, u nemocných s akutním infarktem myokardu dochází k jejímu nespecifickému vzestupu a udává se, že tento vzestup je typicky menší ve srovnání s AST u těchto nemocných.

**Fatty acid binding protein** je jeden z novějších markerů myokardiální nekrózy. Jedná se o malý intracelulární protein, jehož hlavní fyziologickou úlohou je transport hydrofóbních mastných kyselin s dlouhým řetězcem z buněčné membrány do nitra buňky na místa jejich metabolismu. V největší míře se vyskytuje v cytoplazmě a při poškození buněčné membrány je velmi rychle uvolňován extracelulárně a díky své malé molekulové hmotnosti rychle vstupuje do krevního kompartmentu. Laboratorně se stanovuje heart-type fatty acid binding protein (hFABP). V séru je detekovatelný již za 20 min od ischemického insultu, maxima dosahuje za 12 h a k normalizaci dochází do 10 dnů (*Okamoto 2000, Seino 2003*). K dispozici je také rychlá kvalitativní forma testu, jak ve verzi pro lékaře, tak i pro pacienty s chronickou ischemickou chorobou srdeční, kde je možno výsledek odecít již za 15min (*Vondrák 2005*). Kvantitativní měření tohoto ukazatele se provádí pomocí metody ELISA (jedná se o tzv. two-step direct sandwich-ELISA, využívající dvě specifické protilátky proti lidskému hFABP). Vyšetření je však komplikované a pomalé.

**Unbound free fatty acids** měření může sloužit k časné detekci myokardální ischemie. Tento ukazatel byl sledován např. u nemocných po PCI, kde byl u všech nemocných zaznamenán cca čtrnáctinásobný postprocedurální nárůst, a to přes to, že ischemické změny na EKG byly zachyceny pouze u 50 % pacientů.

**Myoglobin** je marker s velmi rychlým vzestupem po ischemické atace. V séru je detekovatelný již za 2 h od vzniku nekrózy. Jeho nevýhodou je nízká specificita pro poškození myokardu (*Tichý 1981*). Fyziologické hodnoty závisí na metodice stanovení a na velikosti svalové hmoty (norma pod 34,3 µg/l u mužů a pod 21,9 µg/l u žen).

**Laktátdehydrogenáza (LD)** je cytosolový enzym. Na jeho celkové aktivitě v plazmě se podílí 5 izoenzymů (LD1 – LD5) tvořených vždy čtyřmi podjednotkami dvou typů: H (od heart a M (od muscle). Pro myokard je charakteristický izoenzym LD1 (H4) a izoenzym LD2 (H3M1). Fyziologické hodnoty jsou uváděny kolem 3,3 – 7,0 µkat/l u mužů a 3,3 – 6,3 µkat/l u žen.

**Glykogenfosforyláza, izoenzym BB (GPBB)** je klíčovým enzymem glykogenolýzy v myokardu, velmi citlivým na ischemii. Představuje velmi citlivý a především časný indikátor ireverzibilního poškození myokardu. Kinetika GPBB je zhruba stejná jako u myoglobinu. Kromě myokardu se nachází i v mozkové tkáni. Fyziologické hodnoty jsou do 7,0 µg/l.

Při poškození myokardu je možné monitorovat také **N-terminální proatriální natriuretický peptid (N-terminální proANP)**, který je vhodný pro detekci ischemie hlavně pravé komory srdeční. Jeho hlavní diagnostický význam ale spočívá ve změnách jeho hladin u městnavého srdečního selhání. Stejný význam jako N-terminálnímu proANP se přisuzuje i **cyklickému guanosinmonofosfátu** v séru (S-cGMP).

Ve vztahu k PCI byl sledován význam také **mozkového natriuretického peptidu (BNP)** a zvláště pak **NT-pro-BNP**, neurohormonu syntetizovaného v komorovém myokardu a uvolňovaného při dilataci a tlakovém přetížení. Winter (*Winter 2004*) prováděl stanovení NT-pro-BNP před PCI u pacientů se stabilní nebo nestabilní anginou pectoris a prokázal prediktivní význam jeho vzestupu před výkonem pro výskyt smrti a nefatálního infarktu myokardu v průběhu následujících 14 měsíců.

**Myeloperoxidáza** je protein s molekulovou hmotností 140 kDa skládající se z páru těžkých a lehkých řetězců. Je skladována v granulích polymorfonukleárů a makrofágů. Do extracelulární tekutiny je uvolňována během zánětlivé odpovědi, která mimo jiné hraje důležitou roli při rozvoji akutních koronárních syndromů. Infiltující neutrofily a makrofágy se účastní transformace stabilního sklerotického plátu v plát nestabilní s tenkou fibrózní čepičkou a jsou proto nacházeny ve větším množství v oblasti culprit léze u pacienta s akutním koronárním syndromem. Na destabilizaci plátu se mimo jiné podílí uvolnění myeloperoxidázy a metaloproteináz, které degradují kolagenní povrch sklerotického plátu, který se tak stává náchylnější ke vzniku eroze nebo ruptury (*Forman 1990, Takahiko 2002, Apple 2005*). Ve studii CAPTURE představovala myeloperoxidáza nezávislý prediktor nežádoucí koronární příhody (*Baldus 2003*). Myeloperoxidáza tak představuje slibný marker nestability plátu. Velkou nevýhodu však představuje nízká specificita, neboť k jejímu vzestupu dochází při jakékoli aktivaci neutrofilů a makrofágů např. při infekci.

**MMP-9 (matrix metalloproteinase)** je jednou z 24 endopeptidáz jež jsou fyziologickými regulátory extracelulární matrix. V srdci se tato substance podílí na vzniku nestabilního plátu a účastní se remodelace komory po infarktu myokardu (*Apple 2005*). Podle některých autorů je MMP-9 spojována s vyšším rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin (*Blankenberg 2003*).

**Solubilní CD40 ligand (sCD40L)** je uvolňován z aktivovaných trombocytů a ovlivňuje zánětlivou reakci na úrovni endotelu. Zvýšená hladina sCD40L byla zachycena u nemocných s infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris (*Aukrust 1999*). Zvýšená hodnota sCD40L byla spojena s vyšším výskytem akutního koronárního syndromu v budoucnosti a ve spojení s troponinem I zvyšovala riziko infarktu myokardu a smrti. Při vyšetření sCD40L u skupiny nemocných vyšetřovaných pro

bolest na hrudi byla jeho hodnota nad 5 µg/l schopna identifikovat nemocné ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku (*Varo 2003*). Na základě těchto pozorování je v současné době považován sCD40L za nezávislý prognostický marker zvýšeného rizika koronární trombózy a indikátor nestability sklerotického plátu.

**Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)** je glykoprotein syntetizovaný syncytitroblastem a je typicky měřen během skríningu Downova syndromu v těhotenství. Cirkulující PAPP-A měřený u nemocných s akutními koronárními syndromy, u kterých je zvýšen (*Bayes-Genis 2001*), je na rozdíl od PAPP-A izolovaného z těhotenského séra homodimer. Z toho vyplývá i jeho obtížná stanovitelnost pomocí dostupných diagnostických setů. Není také jasná kinetika PAPP-A. Hladina PAPP-A velmi citlivě odráží hladinu kreatininu. Předpokládá se účast PAPP-A v procesech vedoucích k narušení integrity kolagenního povrchu sklerotického plátu (*Lawrence 1999*). U skupiny nemocných vyšetřovaných pro bolest na hrudi se suspekcií na akutní koronární syndrom představovala zvýšená hodnota PAPP-A prediktor následné koronární příhody (*Lund 2003*). PAPP-A není spojován s průkazem myokardiální nekrózy. Zatím je tedy PAPP-A považován za nezávislý prediktor kardiovaskulárního rizika.

**Whole blood choline (WBCHO) a plasma choline (PLCHO)** stoupají rychle po stimulaci fosfolipázy D a aktivaci povrchových buněčných receptorů při destabilizaci sklerotického plátu a tkáňové ischemii (*Wu 2003*). WBCHO se jeví u nemocných se suspektním koronárním syndromem jako prediktor srdeční zástavy, životohrožujících srdečních arytmii, srdečního selhání, infarktu myokardu a koronární angioplastiky. Není vhodným markerem pro průkaz myokardiální nekrózy (*Devers 1986*). Ke správné interpretaci výsledků je doporučováno současně měření WBCHO i PLCHO.

**Placental growth factor (PIGF)** je řazen do skupiny trombocyty produkovaných proteinů s chemoatraktivní funkcí pro monocyty a podílející se na regulaci endoteliální proliferace. V cirkulaci je velmi stabilní a je považován za velmi nadějný marker nestability plátu, myokardiální ischemie a prognózy u pacientů s akutním koronárním syndromem (*Apple 2005*).

V souvislosti s restenózou po PCI byla sledována i celá řada dalších ukazatelů. Např. Rahel (*Rahel 2003*) popisuje u nemocných s pozdějším výskytem MACE vyšší hladinu **fibrinogenu a lipoproteinu(a)** před intervencí ve srovnání s nemocnými bez MACE. V oblasti imunitní odpovědi po PCI se jako nadějně jeví např. **interleukin 6** (*Yazdani 1998, Suzuki 2000*), i když některé práce jeho vztah k rekurenci anginy pectoris či výskytu MACE po PCI neprokazují (*Rahel 2003*), **tkáňový faktor (TF)** (*Mizuno 2001*), **monocytární chemoatraktivní protein 1(MCP-1)** (*Hokimoto 2000*) a **neopterin** (*Melichar 1994, Serrano 2006*). Prediktivní hodnota pro restenózu je také udávána u **interleukinu 1 beta (IL-1 beta)** uvolňovaného stimulovanými monocyty a exprese **CD66** granulocyty (*Pietersma 1995*).

### **3.5. Humorální změny po perkutánní koronární intervenci**

#### **3.5.1. Změny kreatinkinázy CK, izoenzymu CK MB a CK Mbmass po perkutánní koronární intervenci**

Po PTCA bez implantace stentu je popisován vzestup CK MB u 0-26 % nemocných (*Abbas 1996, Kizer 2003*) a u 0-3,4 % nemocných po implantaci stentu (*Ohnushi 1998*). V této souvislosti je udávána horší prognóza u nemocných se vzestupem CK MB po koronární intervenci ve srovnání s nemocnými bez tohoto vzestupu (*Harrington 1995, Attali 1998, Cantor 2002, Jeremias 2002*), jiní autoři tuto skutečnost však zpochybňují (*Kizer 2003*). U zcela nekomplikovaných výkonů

s hladkým průběhem nebylo pozorováno zvýšení těchto parametrů (*Genser 1997*). Po diagnostické koronarografii k vzestupu kreatinkinázy ani jejího izoenzymu nedochází (*Abbas 1996*).

### **3.5.2. Změny troponinu T a I po perkutánní koronární intervenci**

U troponinu T je jeho zvýšená hodnota zachycena u 0-37 % pacientů po implantaci stentu (*La Vecchia 1996, Shiu 1998*) a u 0-28 %, vzácně až u 41 % pacientů po PTCA bez implantace stentu (*Ravkilde 1994, Abbas 1996, La Vecchia 1996, Shyu 1998, Johansen 1998, Ohnushi 1998*). Obecně z těchto prací vyplývá, že po implantaci stentu je vzestup troponinu T zachycen takřka 2x častěji než po PCI bez implantace stentu. U zcela nekomplikovaných výkonů na jedné cévě s hladkým průběhem nebylo pozorováno zvýšení těchto parametrů (*Genser 1997*). Četnost výskytu zvýšení troponinu T po elektivní PCI s a bez implantace stentu ukazuje tab.5. V práci Gensera (*Genser 1997*) je také zajímavé pozorování, že pouze u 10 ze 16 pacientů, u kterých došlo k periprocedurálnímu asymptomatickému uzávěru bočné větve intervenované cévy, došlo k vzestupu CK MB, troponinu T nebo troponinu I. Zvýšená hladina troponinu T koreluje s celkovým časem insuflace balónu při intervenci (*Johansen 1998*). Je popisováno, že po diagnostické koronarografii k vzestupu troponinu T ani troponinu I nedochází (*Abbas 1996*). Vzestup troponinu T nebyl pozorován ani po koronární rotablaci (*Reimers 1997*).

**Tab. 5** Procento pacientů po perkutánní koronární intervenci s a bez implantace stentu se zvýšenou hladinou troponinu T

Autor	bez stentu	se stentem
La Vecchia 1996	14%	37%
Abbas 1996	37%	
Shyu 1998	13%	29%
Ravkilde 1994	13%	
Johansen 1998	28%	

Zda má vzestup troponinu po úspěšné elektivní perkutánní intervenci u nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční nějaký význam, není dle literatury jasné. Dle Kizera (*Kizer 2003*) představuje elevace troponinu T po perkutánní koronární intervenci prediktor celkové mortality, infarktu myokardu a revaskularizace pouze do 1 roku a nepredikuje celkové přežívání nemocných v dlouhodobém horizontu. Saadeddin (*Saadeddin 2002*) sledoval hladinu troponinu I u 96 pacientů se stabilní anginou pectoris za 24 h po elektivní nekomplikované úspěšné koronární intervenci s nebo bez implantace stentu. Hodnocen byl výskyt rekurentní anginy pectoris, nefatálního infarktu myokardu, smrti z kardiálních příčin, opakované perkutánní koronární intervence či chirurgické revaskularizace. Abnormální hodnota troponinu I 24 h po intervenci se vyskytla u 26 pacientů (27 %). Po výkonu byli nemocní sledováni po dobu 24 měsíců. Zvýšená hladina troponinu I predikovala zvýšený výskyt hodnocených ukazatelů. Prediktivní hodnotu vzestupu troponinu I po plánované PCI u nemocných se stabilní anginou pectoris pro mortalitu, Q infarkt myokardu a opakovou revaskularizaci potvrzuje i práce Nageha (*Nageh 2002*). Průměrná doba sledování byla 44 týdnů. Je zajímavé, že tato skutečnost byla nezávislá na výskytu angiograficky detekovatelných periprocedurálních komplikací. Zajímavé je pozorování Gruberga

(*Gruberg 2002*), který ve své práci u pacientů s chronickou renální insuficiencí uvádí prediktivní hodnotu více než trojnásobného vzestupu troponinu I nad horní hranici normy po PCI pro pozdní mortalitu bez ovlivnění hospitalizační mortality.

Prognostickým významem vzestupu troponinu I po PTCA u 44 pacientů se zabýval ve své práci Attali (*Attali 1998*), který pozoroval vzestup troponinu I u 36 % pacientů. Komplikace se v následujícím zhruba čtyřletém sledování vyskytly u 18 % nemocných. Tyto nemocné však nebylo možné při zpětné analýze predikovat na základě zvýšení troponinu I. K prakticky totožným výsledkům, co se týká prognostického významu troponinu I, došel i Bertinchand (*Bertinchand 1999*). Tento autor sledoval u 105 pacientů po elektivní PTCA hladinu troponinu I a hodnotil, zda jeho zvýšení po výkonu koreluje se zvýšeným výskytem rekurentní anginy pectoris, infarktu myokardu, koronární smrti nebo nutnosti koronárního bypassu v období 12 měsíců po angioplastice.

### **3.5.3. Změny IMA po perkutánní koronární intervenci**

Je popisováno, že k elevaci hladiny ischemií modifikovaného albuminu dochází při prolongované ischemii po perkutánních koronárních intervencích (PCI), naopak po koronarografii bez intervence k vzestupu IMA nedochází. U pacientů podstupujících koronární angioplastiku se koncentrace IMA zvyšuje již během několika minut po přechodné ischemii balónkem a vracejí se na výchozí hodnoty do 6 hodin od výkonu (*Sinha 2003*). Je popisováno, že koncentrace IMA přímo odráží počet insuflací balónku, tlak při insuflaci a trvání insuflace při koronární angioplastice (*Quiles 2003*), jiní autoři však toto pozorování nepotvrzují (*Sinha 2003*). V souvislosti se stanovováním IMA u perkutánních koronárních intervencí (PCI) je zajímavá práce Garrida (*Garrido 2004*), který porovnával vzestup IMA po PCI u pacientů s a bez přítomnosti kolaterál. U

nemocných s přítomností kolaterál byl vzestup IMA po PCI statisticky významně nižší než u nemocných bez kolaterál, a to přesto, že nemocní s kolaterálami měli významně závažnější postižení koronárního řečiště.

### **3.5.4. Změny HS C-reaktivního proteinu po perkutánní koronární intervenci**

Po elektivní koronární angioplastice je popisován tří až šestinásobný vzestup C-reaktivního proteinu oproti výchozí hodnotě (*Gogo 2005*). Po samotné koronarografii bez koronární intervence nebyly zaznamenány signifikantní změny CRP. V mnoha pracích je popisován prognostický význam vzestupu CRP po provedení koronární intervence. Např. *Saleh (Saleh 2005)* sledoval průměrně 2,6 roku 891 pacientů se stabilní nebo nestabilní anginou pectoris po PCI. Vzestup sérové hladiny CRP v odpovědi na PCI představoval prediktor pro úmrtí nebo nefatální infarkt myokardu nezávisle na myokardiálním poškození v průběhu intervence. Jiní autoři uvádějí, že CRP může predikovat restenózu po koronární intervenci s nutností opakování intervence na ošetřované cévě (*Azar 1997, Jeong 2003*). V případě pacientů s elektivní PCI zůstává ale tato otázka stále otevřená (*Veselka 2005*).

Bylo sledováno zda také zvýšená hodnota CRP před výkonem má pro nemocné podstupující PCI nějaký význam. Některí autoři popisují u nemocných se vstupně vyšší hodnotou CRP vyšší riziko restenóz (*Walter 2001*). V této souvislosti je zajímavá práce *Hoshidy (Hoshida 2004)*, který popisuje zvýšené riziko restenózy po PCI u nemocných se stabilní anginou pectoris pouze u podskupiny nemocných se vstupně vyšší hodnotou CRP, kteří neužívali statin. Nemocní, kteří měli v terapii statin, neměli přes vyšší pre-PCI hladinu CRP vyšší výskyt restenózy. Jiní autoři však neprokázali vztah mezi hodnotami CRP před výkonem u nemocných se stabilní anginou pectoris a výskytem restenózy (*Gomma 2004, Dibra 2005*).

## **4. Metodika práce**

Cílem práce bylo zjistit jak často dochází u nemocných s ICHS po elektivně provedené perkutánní koronární intervenci k elevaci markerů myokardiální nekrózy. Nově byl stanovován také marker myokardiální ischemie – ischemií modifikovaný albumin. Zde bylo sledováno zda dochází k jeho elevaci po každé nebo jenom po části provedených PCI, jaké dosahuje výše a zda jeho vzestup má vztah k vzestupu markerů myokardiální nekrózy. Bylo sledováno zda existuje vztah těchto biochemických ukazatelů k základním anamnestickým datům nemocných, proměnným koronární intervence a vztah ke komplikacím PCI.

Nemocní byli dlouhodobě sledováni a bylo analyzováno, zda vzestup hladiny ischemií modifikovaného albuminu (markerů myokardiální nekrózy, CRP) může mít prognostický význam ve vztahu k výskytu akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody a k mortalitě. Za hlavní sledovaný parametr byla považována opakovaná revaskularizace intervenovaného úseku (TLR).

### **4.1. Charakteristika sledovaného souboru pacientů**

Vzorky séra byly získány od 60 pacientů, 51 mužů a 9 žen ve věku 41-74 let s icchemickou chorobou srdeční - stabilní anginou pectoris, kteří podstoupili v období mezi 28.2.2000 a 13.6.2001 elektivní koronarografii s perkutánní koronární intervencí a nesplňovali vyžadovací kriteria naší práce. Klinické charakteristiky sledovaných pacientů jsou uvedeny v Tab. 6. Nejčastěji se u nemocných vyskytovalo postižení 2 cév a nejméně časté postižení 3 cév (Tab. 7). Průměrná ejekční frakce sledovaných pacientů byla  $55 \pm 14\%$ . Do sledování byli zařazeni pouze pacienti s angiograficky úspěšnou PCI (definována jako reziduální stenóza  $< 20\%$  v místě intervence). Byli zařazeni pacienti bez rozdílu, zda byl či nebyl implantován koronární stent. Rozhodnutí, zda

provést implantaci stentu nebo ne, bylo ponecháno na intervenčním kardiologovi. Zařazování byli pouze nemocní, u kterých byla intervenována pouze 1 céva, nikomu ze sledovaných nemocných nebyl implantován více než jeden koronární stent.

**Tab. 6** Klinická charakteristika sledovaných pacientů (data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka nebo číselný údaj a procentuální vyjádření)  
(ICHS = ischemická choroba srdeční, CMP = cévní mozková příhoda, ICHDK = ischemická choroba dolních končetin)

Charakteristika sledovaných pacientů četnost zastoupení		(n = 60)
Věk (roky)		60 ± 8,5
Ženy		9 (15 %)
Muži		51 (85 %)
Arteriální hypertenze		38 (63 %)
Kuřáci		45 (75 %)
Hypercholesterolémie (>5 mmol/l)		54 (90 %)
Diabetes mellitus		14 (23 %)
Rodinná anamnéza ICHS		6 (10 %)
Předchozí infarkt myokardu		32 (53 %)
Předchozí perkutánní koronární intervence		13 (22 %)
Předchozí chirurgická revaskularizace myokardu		5 (8 %)
CMP v anamnéze		2 (3 %)
ICHDK v anamnéze		9 (15 %)

**Tab. 7** Postižení věnčitých tepen u sledovaného souboru pacientů

Rozsah postižení	počet pacientů (n = 60)
postižení jedné věnčité tepny	20 (33,3 %)
postižení dvou věnčitých tepen	26 (43,3 %)
postižení tří věnčitých tepen	14 (23,3 %)

Všichni pacienti byli předléčeni kyselinou acetylosalicylovou v dávce 100 mg/den po dobu minimálně 1 týden. Žádnému pacientovi nebyl podán inhibitor IIb/IIIa receptorů. Do sledovaného souboru nemocných nebyli zařazeni nemocní s preexistující elevací dusíkatých katabolitů jakékoli etiologie, známkami probíhajícího zánětlivého onemocnění (jakýkoli infekt, systémová onemocnění pojiva apod.), dále nemocní, kteří v posledním měsíci prodělali chirurgickou či perkutánní revaskularizaci věnčitých tepen, akutní infarkt myokardu nebo byli hospitalizováni pro syndrom nestabilní anginy pectoris, nemocní užívající kortikosteroidy nebo imunosupresiva. Nebyli zařazeni nemocní se symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin či symptomatickým cerebrovaskulárním postižením. Nebyli zařazováni také pacienti se známou malignitou nebo jaterní cirhózou. Všichni nemocní měli hodnotu sérového albuminu ve fyziologickém rozpětí.

Všichni zařazení nemocní podepsali po podrobném vysvětlení protokolu studie informovaný souhlas. Studie byla schválena Etickou komisí FN a LFUK Hradec Králové.

## **4.2. Provedené výkony a medikace**

### **4.2.1. Perkutánní koronární intervence**

Perkutánní koronární intervence byla prováděna v katetrizační laboratoři Kardiochirurgické kliniky FN Hradec Králové v období od února 2000 do června 2001. Standardním způsobem byla nejprve zavedena kanya do pravé vena femoralis a potom zavaděč do pravé arteria femoralis. Přes zavaděč byl zaváděn vodící katetr do ústí příslušné koronární arterie. Ultratenkým vodičem bylo proniknuto přes stenózu a po tomto vodiči byl zaveden dilatační balón a ve skupině stentů implantován stent. Výsledek intervence byl vždy kontrolován minimálně ve 3 projekcích 5 min po výkonu. K výkonům byl použit registrovaný materiál různé firemní provenience. Všichni pacienti po revaskularizačním výkonu byli transportováni na intermediární oddělení II. interní kliniky FN Hradec Králové, kde byli hospitalizováni. Po příjezdu na oddělení bylo všem nemocným natočeno EKG. Prvních 24 h bylo nemocným monitorováno EKG. Zavaděče byly vytaženy na oddělení za 4-5 h po výkonu. Po manuální kompresi místa vpichu byl naložen na 24 h tlakový obvaz pravého třísla. Po 24 h byl tlakový obvaz sejmut a nemocní mohli po kontrole místa vpichu opustit lůžko. U nemocných se nevyskytly žádné významné lokální komplikace v místě vpichu.

### **4.2.2. Podaná medikace**

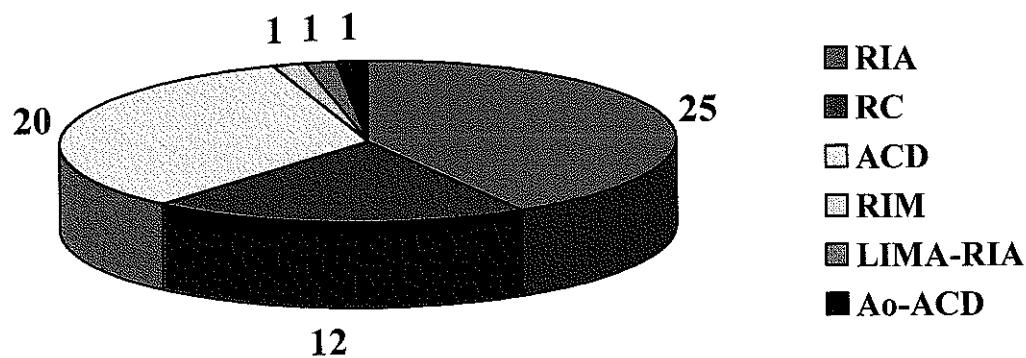
V úvodu výkonu byl podáván Heparin v průměru 10 000 j. intravenózně. Všichni pacienti užili večer před výkonem a v den výkonu 10 mg Diazepamu a 4 mg Dithiadenu. Pravidelně od stanovení diagnózy ischemické choroby srdeční užívali všichni sledovaní nemocní 100 mg kyseliny acetylosalicylové, betablokátor, statin a dle potřeby další medikaci (nitráty, ACE inhibitor, blokátory vápníkových kanálů, diureтика). Vzhledem ke svým přidruženým chorobám mohli užívat i další léky s tím, že

mezi sledovanými pacienty nebyli žádní pacienti, kteří by užívali kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika, antibiotika či antikoagulancia. Pokud byl implantován stent, byla vedle dosavadní léčby včetně ASA zahájena léčba ticlopidinem v dávce 2x250 mg po dobu 4 týdnů.

#### 4.2.3. Intervenované cévy a charakteristiky intervence a event. komplikace

U všech nemocných byla intervenována pouze 1 céva. Nejčastěji intervenovanou cévou byl ramus interventrikularis anterior (RIA) levé věnčité tepny ve 25 případech, pravá věnčitá tepna (ACD) byla intervenována 20x, ramus circumflexus (RC) levé věnčité tepny byl intervenován 12x a 1x byl intervenován ramus intermedius. 1x byla intervenována anastomosa LIMA-RIA a 1x žilní štěp na ACD (obr. 3).

Obr. 3 Intervenované cévy (n = 60)



(RIA = ramus interventricularis anterior, RC = ramus circumflexus, ACD = arteria coronaria dextra, RIM = ramus intermedius, LIMA = left internal mammary artery, Ao = aorta)

V 43 případech byl během intervence implantován koronární stent, v 17 případech se jednalo o prostou balónovou dilataci intervenované cévy. Ve skupině stentovaných pacientů byl 6 nemocným implantován iradiovaný stent ( $41 \mu\text{Ci} \pm 1,2 \mu\text{Ci} = 1520 \text{ kBq} \pm 44 \text{ kBq}$ , beta-emitting  $^{55}\text{Co}$  stenty). Základní charakteristiky provedených koronárních intervencí shrnuje tabulka 8.

**Tab. 8** Základní charakteristiky provedených koronárních intervencí (n = 60)  
(RIA = ramus interventricularis anterior, RC = ramus circumflexus, ACD = arteria coronaria dextra, RIM = ramus intermedius, LIMA = left internal mammary artery, Ao = aorta)

Tepna	RIA	RC	ACD	RIM	LIMA-RIA	štěp na ACD
<b>Revaskularizovaní pacienti</b>	25	12	20	1	1	1
<b>Bez implantace stentu</b>	3	7	6	0	1	0
<b>Stent</b>	22	5	14	1	0	1
<b>Restenóza</b>	9	1	4	0	0	0

Všechny provedené intervence u sledovaných pacientů byly úspěšné, ani v jednom případě nedošlo k periprocedurálnímu uzávěru intervenované cévy ani její větší boční větve a ve všech intervenovaných cévách byl na konci výkonu angiograficky patrný normální tok (TIMI flow III). V průběhu 12 (20 %) intervencí byla patrná v místě balónové dilatace disekce. Jednalo se o disekce třídy A-D (TIMI III flow), nevyskytla se disekce třídy E a F (The National Heart, Lung and Blood Institute classification system for coronary dissection) (Zipes 2005). Všechny angiograficky patrné disekce byly ošetřeny implantací stentu. Prakticky u všech pacientů se během

insuflace balónu ve věnčité tepně objevila alespoň malá bolest na hrudi charakteru stenokardie a na EKG monitoru byly patrný přechodné repolarizační změny, které u žádného ze sledovaných pacientů nepřetrhávaly při EKG kontrole po intervenci.

Medián insuflačních tlaků je 14 atm (6 - 20 atm). Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi insuflačními tlaky u nemocných s následnou TLR - 14 atm (6 - 18 atm) a bez ní - 14 atm (8 - 20 atm) -  $p = 0,09$ , power = 0,61. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi insuflačními tlaky u klasických stentů a iradiovaných stentů ( $p = 0,64$ , power = 0,60).

Průměrný celkový insuflační čas během koronární intervence byl 120 s (35 – 177 s). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi celkovým insuflačním časem u nemocných s následnou TLR 64 s (30 – 173 s) a bez ní 107,5 s (39 – 180 s) -  $p = 0,59$ , power = 0,93. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi insuflačními časy u klasických stentů a iradiovaných stentů ( $p = 0,16$ , power = 0,94).

#### **4.3. Způsob odběru a zpracování vzorků**

První odběr krve byl proveden ráno v den výkonu současně s dalšími standardními laboratorními odběry před plánovanou PCI z povrchové žily v oblasti předloktí. Další odběry byly provedeny za 2, 12 a 24 h od konce PCI, který byl definován jako vytažení vodícího drátka, stejným způsobem jako u prvního odběru. Odebráno bylo vždy 10 ml krve, která byla okamžitě zcentrifugována v biochemické laboratoři II. interní kliniky FN Hradec Králové, která je součástí Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové. Plazma z odebraného vzorku byla rozdělena na 2 dávky a následně zamražena na teplotu  $-70^{\circ}\text{C}$ . V tomto stavu byly vzorky uchovávány do dalšího zpracování. Při tomto způsobu zpracování a uchování nedochází ke změnám hladin sledovaných ukazatelů (*Müller-Bardorff 1997, Masopust*

1998). Vyhodnocení vzorků bylo provedeno také v biochemické laboratoři II. interní kliniky FN Hradec Králové.

Stanovováno bylo:

- ALT, AST, CK, CK MB a troponin T v odběru před intervencí a v odběru 12 h po intervenci, kdy by tyto markery měly v případě vzniku myokardiální nekrózy dosahovat maxima
- Ischemií modifikovaný albumin v odběru provedeném 2 h po intervenci, kdy lze očekávat maximální hodnotu
- HS C-reaktivní protein byl stanovován v odběru před intervencí a 24 h po intervenci (maximum 24 – 48h od vyvolávajícího momentu).

#### **4.4. Metody použité při stanovení plazmatických hladin sledovaných ukazatelů**

**Ischemií modifikovaný albumin** byl stanovován pomocí diagnostické soupravy Albumin Cobalt Binding (ACB®) Test, Roche/Hitachi MODULAR P kolorimetricky. Ke stanovení **HSCRP** byla použita souprava CRP (Latex) US firmy Roche Diagnostic. Souprava obsahuje latexové částice s monoklonálními protilátkami proti lidskému CRP. Měří se aglutinace antigen-protilátkových komplexů turbidimetricky. **CK, CK MB, ALT** a **AST** byly stanoveny pomocí diagnostických setů firmy DADE-Boehringer na přístroji DIMENSION AR stejně firmy. **Troponin T** byl stanovován sety Elecsys TropoT STAT III na přístroji Elecsys 2010, vše od firmy Roche.

Jako normální hodnoty byly použity hodnoty fyziologického rozmezí výskytu hladin sledovaných ukazatelů udávaných výrobcem diagnostických souprav. Hodnoty jsou uvedeny v tab. 9.

**Tab. 9** Rozmezí fyziologických hodnot sledovaných parametrů  
 (ALT = alaninaminotrasferáza, AST = aspartátaminotransferáza, CRP = C reaktivní protein, CK = kreatinkináza, IMA = ischemií modifikovaný albumin)

Ukazatel	Jednotka	Fyziologické rozmezí
ALT	µkat/l	0,21-0,79
AST	µkat/l	0,21-0,68
CRP	mg/l	<5
Troponin T	ng/ml	<0,01
CK	µkat/l	1,03-3,53
CK MB	µkat/l	<0,50
IMA	kU/l	<85

#### 4.5. Další sledování pacientů

Nemocní byli obvykle propouštěni do domácího léčení druhý až třetí den po výkonu s doporučením kontroly pravého třísla u praktického lékaře do 3 dnů po propuštění a sledování event. nežádoucích účinků ticlopidinu. Další kontroly nemocných probíhaly v kardiologické poradně II. a později I. interní kliniky FN Hradec Králové v šestiměsíčních intervalech. Při každé kontrole byla odebrána anamnéza a provedeno fyzikální vyšetření, kontrolní EKG a zátěžové EKG vyšetření. Pokud došlo ke změně klinického stavu a/nebo bylo pozitivní zátěžové EKG vyšetření, byla ve vsech případech provedena rekoronarografie. Doba sledování byla ve srovnání s pracemi jiných autorů obdobného zaměření vyjímečně dlouhá – téměř 4 roky. Medián doby, po kterou byli nemocní sledováni, je 46 (43 – 50) měsíců. Hlavním sledovaným parametrem byla event. nutnost opakované intervence ošetřeného úseku cévy (TLR).

#### **4.6. Statistické zpracování výsledků**

Statistické zpracování získaných dat bylo provedeno pomocí souboru statistických programů NCSS 6.0. U analyzovaných souborů byla vždy nejprve testována normalita rozdělení dat na šikmost a špičatost. V případě normálního rozdělení je užito výběrového aritmetického průměru se směrodatnou odchylkou a u nenormálního rozdělení dat mediánu s uvedením 95% konfidenčního intervalu nebo prvního a čtvrtého kvartilu. K hodnocení odlišnosti skupin byly užity v závislosti na charakteristikách hodnocených proměnných Mann-Whitney, Wilcoxonův t test nebo Fischerův test. Za statisticky významné rozdíly byly považovány takové, kde bylo možno zamítnout nulovou hypotézu při více než 95% intervalu spolehlivosti ( $p<0,05$ ). Vždy byla vypočtena pomocí programu PASS 2004 i síla testu (power). Korelace byly testovány pomocí Spearmanova testu. Hodnoty 14 atm a 90 s, použité ke srovnání skupin s nízkými a vysokými insuflačními tlaky resp. s krátkou a dlouhou dobou insuflace, tvoří medián dané proměnné ve sledovaném souboru.

#### **4.7. Hodnocené parametry**

U sledovaných nemocných byla hodnocena anamnestická data (věk, základní rizikové faktory ICHS, předchozí endovaskulární nebo chirurgická revaskularizace myokardu, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo ICHDK v anamnéze), dále rozsah a charakter postižení věnčitých tepen.

Z laboratorních parametrů byly hodnoceny výsledky stanovení ALT, AST, CK, CK MB, troponinu T, HSCRP před a po intervenci a ischemií modifikovaného albuminu po provedení koronární intervence a jejich event. vztah k anamnestickým a klinickým datům a technickým parametrům PCI a jejich prognostický význam.

V případě ischemií modifikovaného albuminu, byla analyzována výše jeho vzestupu, která již má prediktivní význam pro TLR, a která ještě ne.

Byly sledovány technické parametry intervence – úspěšnost, periprocedurální komplikace (uzávěr intervenované cévy, uzávěr boční větve, disekce intervenované cévy), charakter intervence (balónová dilatace, implantace stentu, implantace iradiovaného stentu), insuflační tlak a insuflační čas. Pro další hodnocení byli nemocní rozděleni do skupin s nižšími insuflačními tlaky během intervence ( $< 14$  atm) – 26 (43 %) nemocných a s vyššími insuflačními tlaky během intervence ( $\geq 14$  atm) – 34 (57 %) nemocných a na skupinu nemocných s kratším insuflačním časem balónu během intervence ( $< 90$  s) – 32 (53 %) nemocných a delším insuflačním časem balónu během intervence ( $\geq 90$  s) – 28 (47 %) nemocných.

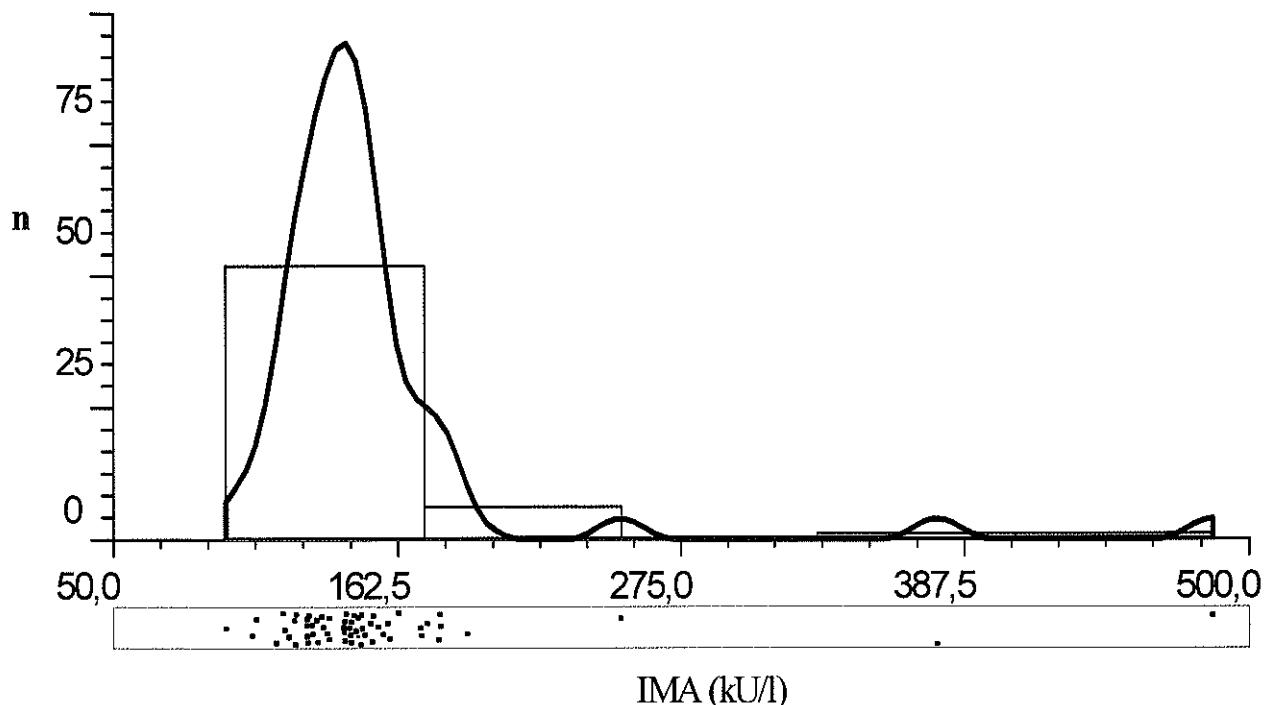
V průběhu dlouhodobého klinického sledování byla hodnocena nutnost a důvody a počet event. rekoronarografie, výskyt recidivy syndromu nestabilní anginy pectoris, minimální myokardiální léze, akutního infarktu myokardu atď již s elevacemi ST úseků či bez nich, cévní mozkové příhody a mortalita. Za hlavní hodnocený parametr byla považována opakování revaskularizace intervenovaného úseku.

## 5. Dosažené výsledky

### 5.1. Výsledky hodnocení ischemií modifikovaného albuminu

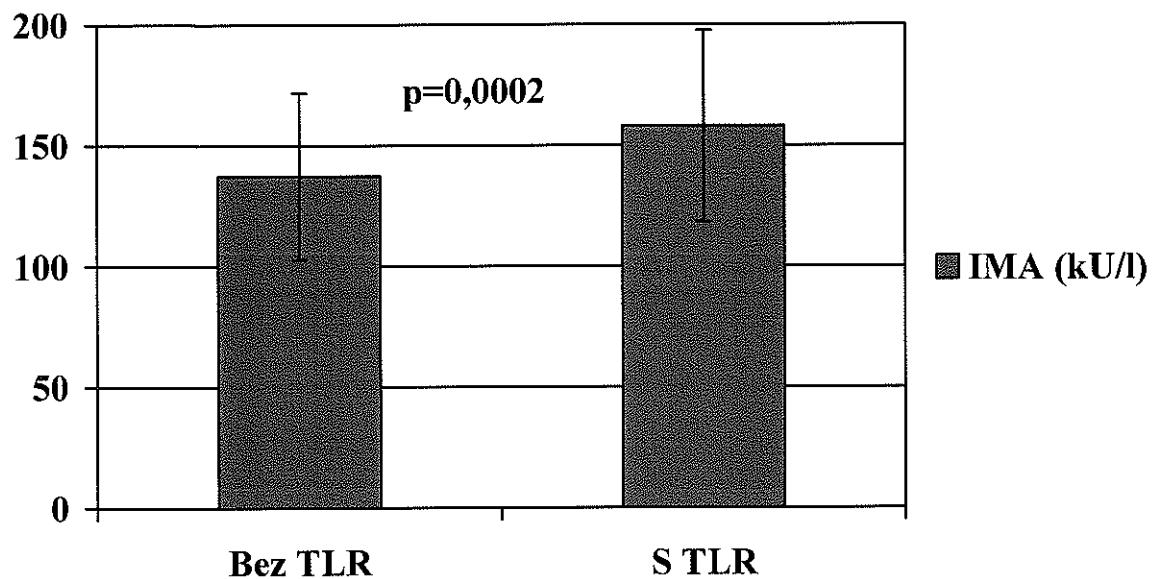
U všech nemocných došlo k elevaci hladiny ischemií modifikovaného albuminu nad horní hranici normy. Medián hodnot IMA činil 2 h po výkonu, kdy by hladina IMA měla dosahovat maxima, 142 kU/l (95 % interval spolehlivosti 137,7 – 167,8 kU/l).

Obr. 4 ukazuje histogram hodnot IMA ve sledovaném souboru nemocných.



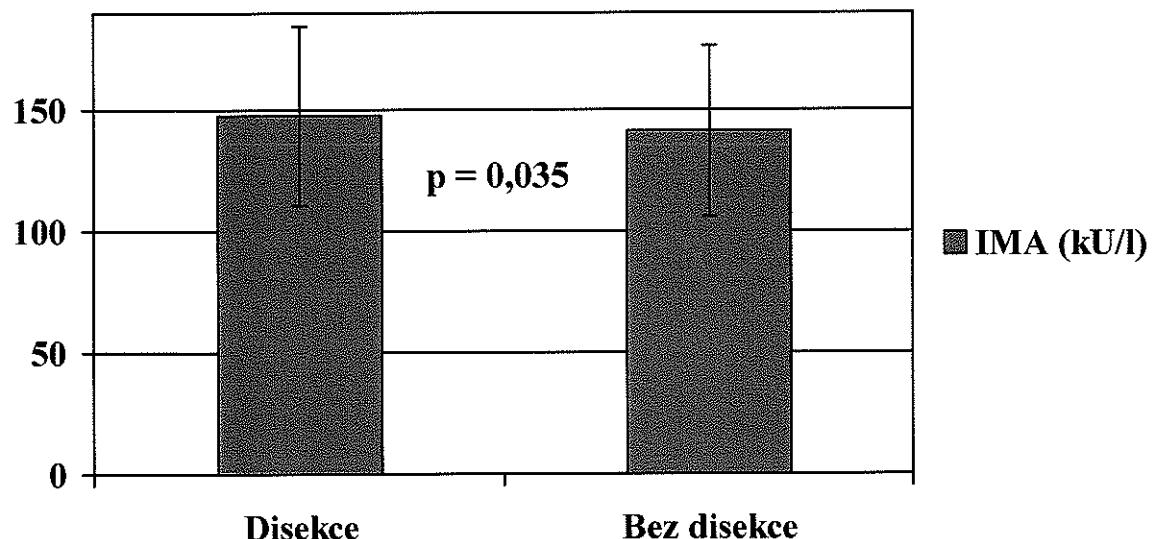
**Obr. 4** Histogram hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) ve sledovaném souboru nemocných ( $n = 60$ )

Medián hodnot IMA u pacientů bez nutnosti následné TLR byl 137,3 kU/l (95% interval spolehlivosti 130,6 – 154,3 kU/l) a u pacientů s nutností TLR 157,9 kU/l (95% interval spolehlivosti 134,2 – 239,1 kU/l). Rozdíl dosahoval statistické významnosti,  $p = 0,0002$  při síle testu 0,448 (obr. 5). Tři výrazně vyšší hodnoty IMA (250,9, 376,6 a 485,9 kU/l), které se v souboru vyskytly, pocházely od pacientů s časnou TLR.



**Obr. 5** Medián hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u nemocných s a bez nutnosti následné TLR (n = 60)

Hodnota IMA byla také statisticky významně vyšší u pacientů s periprocedurální disekcí intervenované cévy (medián = 147,6 kU/l) ve srovnání s pacienty bez této komplikace (medián = 141,1 kU/l) – p = 0,035, power < 0,1, jak to ukazuje obr. 6.



**Obr. 6** Medián hodnot ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u pacientů s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní (n = 60)

Statisticky významné rozdíly nebyly zjištěny při porovnání hodnot IMA u pacientů s implantovaným stentem (medián = 143,7 kU/l) a bez implantace stentu (medián = 141,3 kU/l, p = 0,93), mezi nemocnými s klasickým stentem (medián = 143,7 kU/l) a iradiovaným stentem (medián = 135,0 kU/l, p = 0,64). Stejně tak nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotě IMA mezi nemocnými s vysokými (medián = 143,6 kU/l) a nízkými insuflačními tlaky (medián = 141,6 kU/l, p = 0,52) a mezi nemocnými s kratším (medián = 141,5 kU/l) a delším insuflačním časem (medián = 143,6 kU/l, p = 0,18) (tab. 10).

**Tab. 10** Hodnoty IMA (medián) v závislosti na proměnných provedené intervence a výskytu TLR (kU/l) a 95% konfidenční intervaly (n = 60) (TLR = target lesion revascularisation)

<b>Se stentem (n = 43)</b> <b>143,7 (137,2 – 152,3)</b>	<b>Bez stentu (n = 17)</b> <b>141,3 (117,6 – 236,2)</b>	<b>p = 0,93</b> power = 0,22
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b> <b>135,0 (116,7 – 162,3)</b>	<b>Bare metal stent (n = 37)</b> <b>143,7 (137,2 – 153,9)</b>	<b>p = 0,64</b> power < 0,1
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b> <b>141,6 (132,3 – 198,9)</b>	<b>Insuflační tlak ≥ 14 atm (n = 34)</b> <b>143,6 (133,8 – 152,1)</b>	<b>p = 0,52</b> power = 0,26
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b> <b>141,5 (131,5 – 146,4)</b>	<b>Insuflační čas ≥ 90 s (n = 28)</b> <b>143,6 (137,5 – 199,6)</b>	<b>p = 0,18</b> power = 0,50
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b> <b>147,6 (142,4 – 168,7)</b>	<b>Periprocedurální disekce – (n = 48)</b> <b>141,1 (133,4 – 170,7)</b>	<b>p = 0,035</b> power < 0,1
<b>TLR + (n = 14)</b> <b>157,9 (134,3 – 239,1)</b>	<b>TLR - (n = 46)</b> <b>137,3 (130,6 – 154,3)</b>	<b>p = 0,0002</b> power = 0,45

Byla sledována také závislost hodnot ischemií modifikovaného albuminu na základních rizikových faktorech ICHS a ani zde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Tyto výsledky jsou shrnutý v tab. 11. Hodnoty IMA se také statisticky významně nelišily u nemocných bez a s anamnézou infarktu myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou (tab. 12).

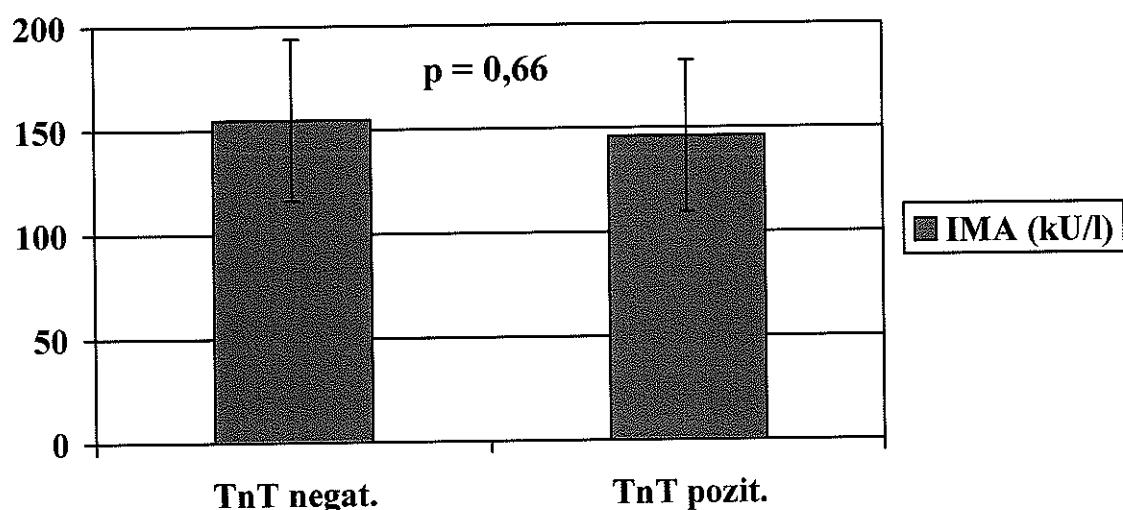
**Tab. 11** Hodnoty ischemií modifikovaného albuminu IMA (medián) u nemocných s přítomností a bez přítomnosti základních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční a 95% konfidenční intervaly (n = 60)

Rizikový faktor	Přítomen	Nepřítomen	p $\beta < 0,36$
<b>Kouření</b>	<b>143,9 kU/l</b> (n = 45) (137,1 – 176,7)	<b>141,3 kU/l</b> (n = 15) (129,1 – 151,9)	0,38
<b>Hypercholesterolemie</b>	<b>143,8 kU/l</b> (n = 54) (138,3 – 171,4)	<b>137,6 kU/l</b> (n = 6) (110,3 – 157,3)	0,34
<b>Arteriální hypertenze</b>	<b>143,8 kU/l</b> (n = 38) (134,1 – 162,0)	<b>141,3 kU/l</b> (n = 22) (126,0 – 195,9)	0,89
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>142,9 kU/l</b> (n = 14) (135,2 – 155,7)	<b>142,4 kU/l</b> (n = 46) (135,5 – 174,5)	0,75

Sledovali jsme také, zda nemocní s elevací troponinu T po PCI měli ve srovnání s nemocnými bez jeho vzestupu vyšší hodnotu ischemií modifikovaného albuminu. Podle našeho zjištění nebyl mezi hodnotami IMA u nemocných s elevací troponinu T po výkonu a bez ní statisticky významný rozdíl (obr. 7) a nebyla nalezena významná korelace (korel. koeficient -0,03). Korelace nebyla nalezena ani mezi IMA a hladinou CRP (korel. koef. -0,02).

**Tab. 12** Hodnoty ischemií modifikovaného albuminu (IMA) (medián) u nemocných s a bez anamnézy infarktu myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou a 95% konfidenční intervaly (n = 60)

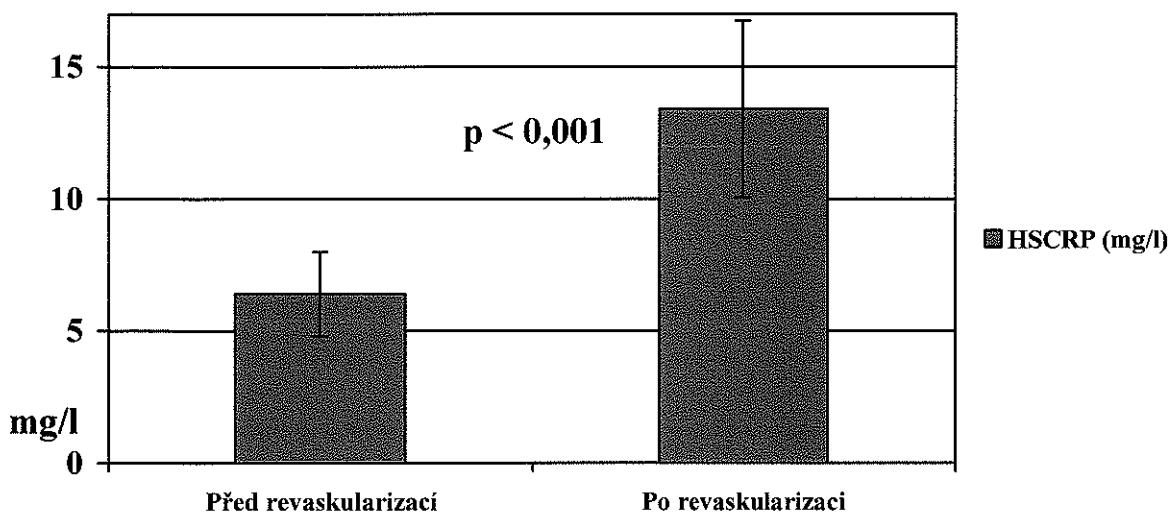
Anamnestická data	Pozitivní	Negativní	P $\beta < 0,18$
<b>Anamnéza infarktu myokardu</b>	<b>141,8 kU/l</b> (n = 32) (132,8 – 165,4)	<b>143,7 kU/l</b> (n = 28) (129,2 – 185,4)	0,99
<b>Předchozí chirurgická revaskularizace</b>	<b>130,3 kU/l</b> (n = 5)	<b>143,2 kU/l</b> (n = 55) (138,6 – 171,1)	0,27
<b>Předchozí perkutánní revaskularizace</b>	<b>128,9 kU/l</b> (n = 13) (111,0 – 250,8)	<b>143,7 kU/l</b> (n = 47) (138,0 – 152,0)	0,63
<b>Ischemická choroba dolních končetin</b>	<b>149,4 kU/l</b> (n = 9) (139,4 – 168,6)	<b>141,3 kU/l</b> (n = 51) (134,9 – 170,2)	0,09
<b>Iktus</b>	<b>146,5 kU/l</b> (n = 2)	<b>142,5 kU/l</b> (n = 58) (137,4 – 168,5)	0,71
<b>Rodinná anamnéza</b>	<b>145,3 kU/l</b> (n = 6)	<b>146,8 kU/l</b> (n = 54)	0,70



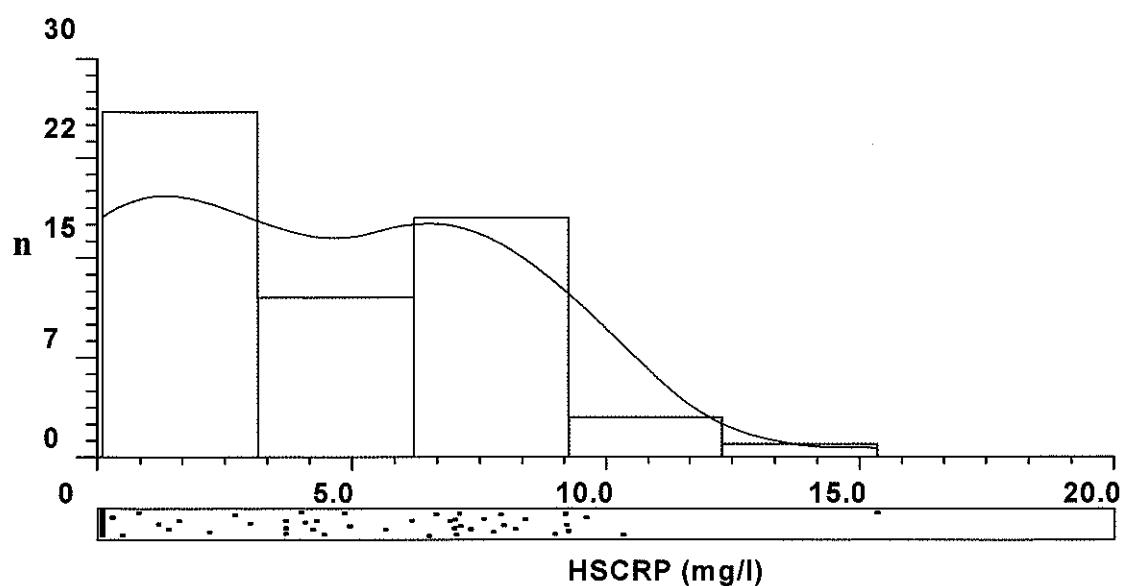
**Obr. 7** Hodnoty ischemií modifikovaného albuminu (IMA) u nemocných s postprocedurální elevací troponinu T (TnT) a bez ní (n = 60)

## 5.2. Výsledky hodnocení HSCRP

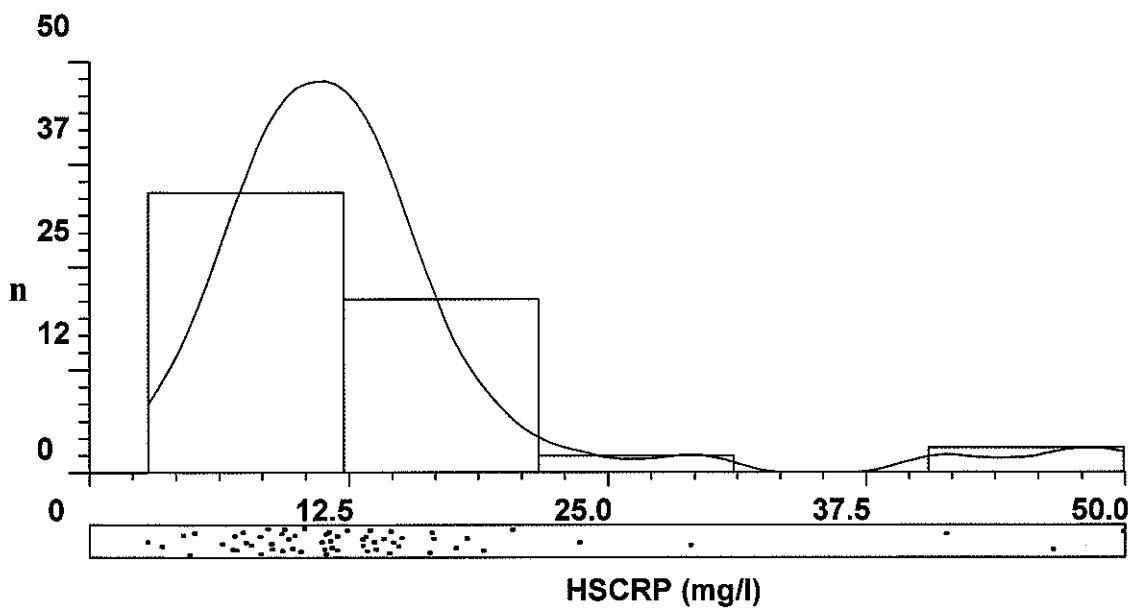
V případě HS C-reaktivního proteinu byl zjištěn statisticky významný rozdíl v jeho průměrné hodnotě před a po revaskularizaci (6,4 mg/l vs. 13,4 mg/l,  $p < 0,001$ , power = 1,0) jak to ukazuje obr. 8. Obr. 9 a 10 znázorňují histogramy hodnot HSCRP před a po PCI.



**Obr. 8** High sensitivity C reaktivní protein (HSCRP) před a po revaskularizaci ( $n = 60$ )



**Obr. 9** Histogram hodnot high sensitivity C reaktivního proteinu (HSCRP) před revaskularizací ( $n = 60$ )



**Obr. 10** Histogram hodnot high sensitivity C reaktivního proteinu (HSCRP) po revaskularizaci ( $n = 60$ )

Statisticky významný rozdíl v hodnotě HSCRP po revaskularizaci nebyl již zjištěn mezi skupinou nemocných s periprocedurální disekcí intervenované tepny a bez této komplikace (13,2 mg/l vs. 13,5 mg/l,  $p = 0,26$ ), skupinou pacientů, kterým byl implantován koronární stent a kterým nebyl (13,2 mg/l vs. 14,2 mg/l,  $p = 0,97$ ), mezi nemocnými s iradiovaným a klasickým stentem (17,1 mg/l vs. 12,5 mg/l,  $p = 0,97$ ). Žádné statisticky významné rozdíly v hodnotě HSCRP nebyly také zjištěny mezi nemocnými s vysokými a nízkými insuflačními tlaky (13,0 mg/l vs. 13,9 mg/l,  $p = 0,40$ ), s insuflačním časem  $< 90$  s a  $\geq 90$  s (12,2 mg/l vs. 14,8 mg/l,  $p = 0,25$ ) (tab. 13).

**Tab. 13** High sensitivity C reaktivní protein (HSCRP) po prekutánní koronární intervenci (medián) v závislosti na proměnných provedené koronární intervence (mg/l) a 95% konfidenční intervaly (n = 60) (TLR = target lesion revascularisation)

<b>Se stentem (n = 43)</b>	<b>Bez stentu (n = 17)</b>	<b>p = 0,97</b>
<b>14,2 (10,5 – 15,8)</b>	<b>13,2 (8,7 – 19,6)</b>	power < 0,1
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b>	<b>Bare metal stent (n = 37)</b>	<b>p = 0,97</b>
<b>17,1</b>	<b>12,5 (10,1 – 15,0)</b>	power = 0,22
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b>	<b>Insuflační tlak ≥ 14 atm (n = 34)</b>	<b>p = 0,40</b>
<b>13,0 (10,7 - 15,3)</b>	<b>13,9 (9,4 – 18,5)</b>	power < 0,1
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b>	<b>Insuflační čas ≥ 90 s (n = 28)</b>	<b>p = 0,25</b>
<b>12,2 (10,9 – 18,8)</b>	<b>14,8 (9,4 – 14,9)</b>	power = 0,31
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b>	<b>Periprocedurální disekce – (n = 48)</b>	<b>p = 0,26</b>
<b>13,2 (5,6 – 20,8)</b>	<b>13,5 (11,1 – 15,8)</b>	power < 0,1
<b>TLR + (n = 14)</b>	<b>TLR - (n = 46)</b>	<b>p = 0,75</b>
<b>14,2 (7,8 – 20,5)</b>	<b>13,2 (10,7 – 15,6)</b>	power < 0,1

Hodnoty HSCRP před výkonem byly testovány na statisticky významnou rozdílnost mezi kuřáky a nekuřáky (6,68 mg/l vs. 5,79 mg/l, p = 0,75), nemocnými s hypercholesterolemíí a nemocnými s normální hodnotou celkového cholesterolu (6,45 mg/l vs. 6,50 mg/l, p = 0,98), hypertoniky a normotoniky (6,33 mg/l vs. 6,66 mg/l, p = 0,90), diabetiky a nedиabetiky (9,13 mg/l vs. 5,86 mg/l, p = 0,30). Ani v jednom případě nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Stejně tomu bylo i u hodnot HSCRP po výkonu – nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi kuřáky a nekuřáky (13,3 mg/l vs. 13,7 mg/l, p = 0,74), nemocnými s hypercholesterolemíí a nemocnými s normální hodnotou celkového cholesterolu (13,7 mg/l vs. 11,0 mg/l, p = 0,55), hypertoniky a

normotoniky (13,3 mg/l vs. 13,6 mg/l, p = 0,51), diabetiky a nedidiabetiky (15,2 mg/l vs. 12,9 mg/l, p = 0,59) (tab. 14).

**Tab. 14** Hodnoty high sensitivity C reaktivního proteinu (HSCRP) před a po perkutánní koronární intervenci (medián) v závislosti na výskytu základních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (mg/l) a 95% konfidenční intervaly (n = 60)

Rizikový faktor	Před PCI			Po PCI		
	Přítomen	Nepřítomen	p power	Přítomen	Nepřítomen	p power
<b>Kouření</b>	<b>6,68</b> (n = 45) (3,4-7,9)	<b>5,79</b> (n = 15) (2,9-8,1)	<b>0,75</b>  	<b>13,3</b> (n = 45) (10,6-16,0)	<b>13,7</b> (n = 15) (8,8-18,6)	<b>0,74</b>  
<b>Hypercholesterolemie</b>	<b>6,45</b> (n = 54) (3,1-9,3)	<b>6,50</b> (n = 6) (3,9-14,9)	<b>0,98</b>  	<b>13,7</b> (n = 54) (11,1-16,2)	<b>11,0</b> (n = 6) (8,5-13,4)	<b>0,55</b>  
<b>Arteriální hypertenze</b>	<b>6,33</b> (n = 38) (2,9-13,9)	<b>6,66</b> (n = 22) (1,7-13,5)	<b>0,90</b>  	<b>13,3</b> (n = 38) (10,1-16,5)	<b>13,6</b> (n = 22) (10,2-17,0)	<b>0,55</b>  
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>9,13</b> (n = 14) (1,7-18,9)	<b>5,86</b> (n = 46) (3,0-14,8)	<b>0,30</b>  	<b>15,2</b> (n = 14) (8,6-21,8)	<b>12,9</b> (n = 46) (10,5-15,5)	<b>0,59</b>  

Statisticky významné rozdíly v hodnotách HSCRP po intervenci nebyly také zjištěny při rozdělení nemocných dle anamnestických údajů – event. anamnéza infarktu myokardu (13,0 mg/l vs. 13,8 mg/l,  $p = 0,54$ ), event. anamnéza předchozí PCI (13,5 mg/l vs. 13,4 mg/l,  $p = 0,66$ ) nebo AKB (12,4 mg/l vs. 13,5 mg/l,  $p = 0,80$ ). Stejně tomu tak bylo i v případě anamnézy ICHDK (17,9 mg/l vs. 12,6 mg/l,  $p = 0,21$ ), iktu (9,1 mg/l vs. 13,6 mg/l,  $p = 0,32$ ) a pozitivní rodinné anamnézy (17,1 mg/l vs. 13,0 mg/l,  $p = 0,98$ ) (tab. 15).

**Tab. 15** Hodnoty high sensitivity C reaktivního proteinu (HSCRP) po perkutánní koronární intervenci (medián) u nemocných s a bez anamnézy infarktu myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou (mg/l) a 95% konfidenční intervaly (n = 60)

Anamnestická data	Pozitivní	Negativní	p power
<b>Anamnéza infarktu myokardu</b>	<b>13,0</b> (9,9-16,2) (n = 32)	<b>13,8</b> (10,2-17,4) (n = 28)	<b>0,54</b> < 0,1
<b>Předchozí chirurgická revaskularizace</b>	<b>12,4</b> (4,9-20,0) (n = 5)	<b>13,5</b> (11,0-16,0) (n = 55)	<b>0,80</b> < 0,1
<b>Předchozí perkutánní revaskularizace</b>	<b>13,5</b> (9,5-17,4) (n = 13)	<b>13,4</b> (10,6-16,2) (n = 47)	<b>0,66</b> < 0,1
<b>Ischemická choroba dolních končetin</b>	<b>17,9</b> (7,2-28,4) (n = 9)	<b>12,6</b> (10,5-14,8) (n = 51)	<b>0,21</b> 0,17
<b>Iktus</b>	<b>9,1</b> (5,5-12,7) (n = 14)	<b>13,6</b> (11,2-15,9) (n = 46)	<b>0,32</b> 0,97
<b>Rodinná anamnéza</b>	<b>17,1</b> (0,49-34,7) (n = 6)	<b>13,0</b> (10,9-15,1) (n = 54)	<b>0,98</b> < 0,1

### **5.3. Výsledky hodnocení markerů myokardiální nekrózy**

Sérové hladiny CK, CK MB a troponinu T před intervencí se pohybovaly u všech nemocných ve fyziologickém rozmezí. Po PCI nedošlo k elevaci CK ani CK MB nad horní hranici normy ani u jednoho pacienta, dokonce byly hodnoty CK před intervencí  $1,56 \pm 0,82 \mu\text{kat/l}$  statisticky významně vyšší než po intervenci  $1,42 \pm 1,13 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,0002$ , power 0,134. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly **CK** z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu a bez stentu ( $1,38 \pm 1,10 \mu\text{kat/l}$  v.s.  $1,55 \pm 1,14 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,85$ ), s iradiovaným stentem a klasickým bare metal stentem ( $1,10 \pm 0,66 \mu\text{kat/l}$  v.s.  $1,42 \pm 1,15 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,38$ ), s insuflačním tlakem  $< 14 \text{ atm}$  a  $\geq 14 \text{ atm}$  ( $1,46 \pm 1,05 \mu\text{kat/l}$  vs.  $1,40 \pm 1,20 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,53$ ), s insuflačním časem  $< 90 \text{ s}$  a  $\geq 90 \text{ s}$  ( $1,66 \pm 1,42 \mu\text{kat/l}$  vs.  $1,15 \pm 0,58 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,10$ ), s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní ( $1,80 \pm 1,32 \mu\text{kat/l}$  vs.  $1,34 \pm 1,09 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,06$ ), s následnou TLR ( $1,41 \pm 1,24 \mu\text{kat/l}$ ) a bez ní ( $1,43 \pm 1,10 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,61$ ) (tab. 16).

Analýzou hodnot **CK MB** (tab. 17) také nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi hladinou před a po intervenci ( $0,21 \pm 0,16 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,13 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,96$ ), z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu a bez stentu ( $0,20 \pm 0,10 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,27 \pm 0,18 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,24$ ), s insuflačním tlakem  $< 14 \text{ atm}$  a  $\geq 14 \text{ atm}$  ( $0,24 \pm 0,15 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,19 \pm 0,11 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,12$ ), s insuflačním časem  $< 90 \text{ s}$  a  $\geq 90 \text{ s}$  ( $0,22 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,12 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,96$ ), s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní ( $0,22 \pm 0,16 \mu\text{kat/l}$  vs.  $0,21 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,21$ ), s následnou TLR  $0,19 \pm 0,10 \mu\text{kat/l}$  a bez ní  $0,22 \pm 0,14 \mu\text{kat/l}$ ,  $p = 0,35$ . U nemocných, kterým byl implantován iradiovaný stent byly hodnoty CK MB po výkonu statisticky významně nižší  $0,12 \mu\text{kat/l}$  ( $0,12 - 0,16 \mu\text{kat/l}$ ) než u nemocných, kterým byl implantován klasický bare metal stent  $0,17 \mu\text{kat/l}$  ( $0,14 - 0,25 \mu\text{kat/l}$ ),  $p = 0,03$ .

**Tab. 16** Výsledky stanovení CK ( $\mu$ kat/l) (n = 60)

(CK = kreatinkináza, PCI = perkutánní koronární intervence, TLR = target lesion revascularisation)

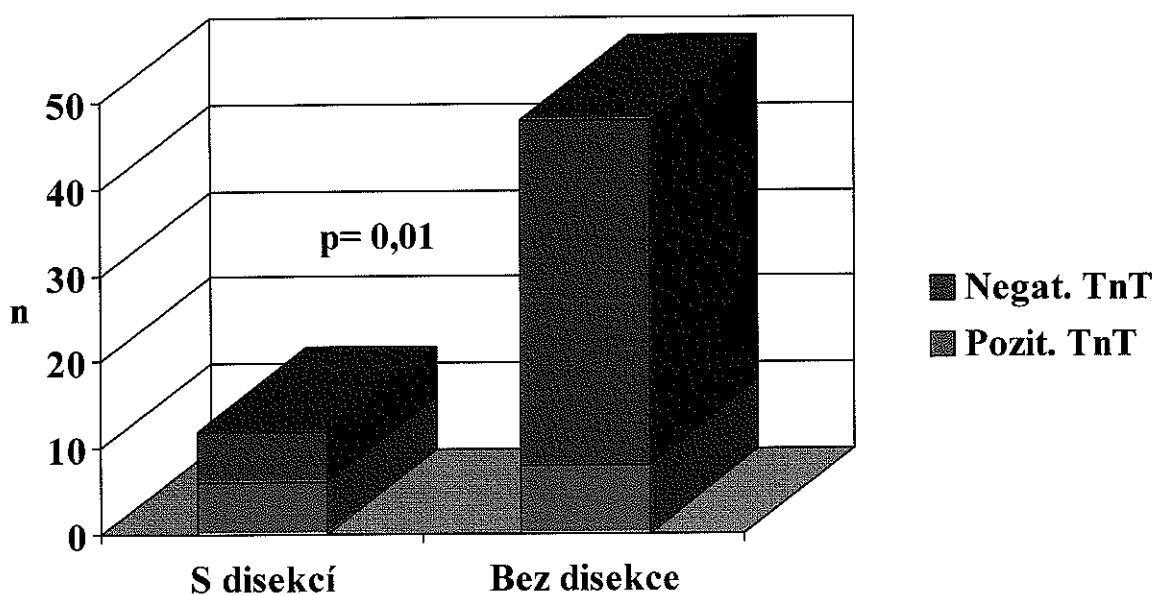
Před PCI	Po PCI	p < 0,05 power = 0,13
1,56 ± 0,82	1,42 ± 1,13	
<b>Se stentem (n = 43)</b>	<b>Bez stentu (n = 17)</b>	p = 0,85 power < 0,1
1,38 ± 1,10	1,55 ± 1,14	
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b>	<b>Bare metal stent (n = 37)</b>	p = 0,38 power < 0,1
1,10 ± 0,66	1,42 ± 1,15	
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b>	<b>Insuflační tlak ≥ 14 atm (n = 34)</b>	p = 0,53 power < 0,1
1,46 ± 1,05	1,40 ± 1,20	
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b>	<b>Insuflační čas ≥ 90 s (n = 28)</b>	p = 0,10 power = 0,48
1,66 ± 1,42	1,15 ± 0,58	
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b>	<b>Periprocedurální disekce - (n = 48)</b>	p = 0,06 power = 0,21
1,80 ± 1,32	1,34 ± 1,09	
<b>TLR + (n = 14)</b>	<b>TLR - (n = 46)</b>	p = 0,61 power < 0,1
1,41 ± 1,24	1,43 ± 1,10	

**Tab. 17** Výsledky stanovení CK MB ( $\mu$ kat/l) (n = 60)

(CK = kreatinkináza, PCI = perkutánní koronární intervence, TLR = target lesion revascularisation)

Před PCI	Po PCI	
0,21 ± 0,16	0,21 ± 0,13	p = 0,96 power < 0,1
<b>Se stentem (n = 43)</b>  0,20 ± 0,10	<b>Bez stentu (n = 17)</b>  0,27 ± 0,18	p = 0,24 power < 0,1
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b>  0,12 (0,12-0,16)	<b>Bare metal stent (n = 37)</b>  0,17 (0,14-0,25)	<b>p = 0,03</b> power < 0,1
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b>  0,24 ± 0,15	<b>Insuflační tlak ≥ 14 atm (n = 34)</b>  0,19 ± 0,11	p = 0,12 power = 0,12
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b>  0,22 ± 0,14	<b>Insuflační čas ≥ 90 s (n = 28)</b>  0,21 ± 0,12	p = 0,96 power < 0,1
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b>  0,22 ± 0,16	<b>Periprocedurální disekce - (n = 48)</b>  0,21 ± 0,14	p = 0,21 power = 0,23
<b>TLR + (n = 14)</b>  0,19 ± 0,10	<b>TLR - (n = 46)</b>  0,22 ± 0,14	p = 0,35 power = 0,18

K elevaci troponinu T nad 0,01 ng/ml došlo v odběru provedeném 12 h po intervenci u 14 nemocných (23%) (p < 0,001). Medián hodnot troponinu T u nemocných s jeho elevací byl 0,06 ng/ml (0,03 – 0,26 ng/ml). Ke zvýšení troponinu T došlo statisticky významně častěji u pacientů s periprocedurální disekcí (6 ze 12) ve srovnání s pacienty bez této komplikace (8 z 48, p = 0,01) (obr. 11).



**Obr. 11** Vzestup troponinu T (TnT) u nemocných s periprocedurální disekcí a bez ní (n = 60)

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vzestupu troponinu T u nemocných s následnou revaskularizací a bez ní ( $p = 0,85$ , power < 0,1). Troponin T nebyl statisticky významně častěji pozitivní u nemocných s implantací stentu (10 ze 43) ve srovnání s pacienty bez implantovaného stentu (4 ze 17,  $p = 0,98$ ), u nemocných s vyššími insuflačními tlaky (6 z 34) ve srovnání s nemocnými s nižšími insuflačními tlaky (8 z 26,  $p = 0,23$ ) a u nemocných z delšími insuflačními časy (8 z 32) ve srovnání s nemocnými s kratšími insuflačními časy (6 z 28,  $p = 0,74$ ).

#### 5.4. Výsledky hodnocení ALT a AST

Průměrná hodnota ALT před intervencí byla  $0,57 \pm 0,35 \mu\text{kat/l}$ , po PCI  $0,47 \pm 0,29 \mu\text{kat/l}$  ( $p = 0,45$ , power = 0,11). Statisticky významné rozdíly nebyly také nalezeny při porovnání hodnot ALT z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu

a bez stentu, s iradiovaným stentem a klasickým bare metal stentem, s insuflačním tlakem < 14 atm a  $\geq$  14 atm, s insuflačním časem < 90 s a  $\geq$  90 s, s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní, s následnou TLR a bez ní (tab. 18).

**Tab. 18** Výsledky stanovení ALT ( $\mu$ kat/l) (n = 60)

(ALT = alaninaminotransferáza, PCI = perkutánní koronární intervence, TLR = target lesion revascularisation)

Před PCI	Po PCI	
<b>Se stentem (n = 34)</b> 0,57 ± 0,35	<b>Bez stentu (n = 17)</b> 0,47 ± 0,29	p = 0,45 power < 0,11
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b> 0,43 ± 0,25	<b>Bare metal stent (n = 37)</b> 0,59 ± 0,40	p = 0,46 power = 0,16
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b> 0,41 ± 0,23	<b>Insuflační tlak <math>\geq</math> 14 atm (n = 34)</b> 0,43 ± 0,26	p = 0,71 power < 0,1
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b> 0,50 ± 0,33	<b>Insuflační čas <math>\geq</math> 90 s (n = 28)</b> 0,40 ± 0,17	p = 0,43 power = 0,12
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b> 0,73 ± 0,34	<b>Periprocedurální disekce - (n = 48)</b> 0,41 ± 0,25	p = 0,08 power = 0,34
<b>TLR + (n = 14)</b> 0,45 ± 0,30	<b>TLR - (n = 46)</b> 0,56 ± 0,21	p = 0,29 power < 0,1

Průměrná hodnota AST před intervencí byla  $0,47 \pm 0,24 \mu$ kat/l, po PCI  $0,48 \pm 0,36 \mu$ kat/l. Také mezi těmito hodnotami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (p = 0,10, power < 0,1). Stejně jako u ALT nebyly statisticky významné rozdíly nalezeny při

porovnání hodnot AST z odběru po revaskularizaci u nemocných s implantací stentu a bez stentu, s iradiovaným stentem a klasickým bare metal stentem, s insuflačním tlakem  $< 14$  atm a  $\geq 14$  atm, s insuflačním časem  $< 90$  s a  $\geq 90$  s, s periprocedurální disekcí intervenované cévy a bez ní, s následnou TLR a bez ní (tab. 19).

**Tab. 19** Výsledky stanovení AST ( $\mu\text{kat/l}$ ) ( $n = 60$ )

(AST = aspartátaminotransferáza, PCI = perkutánní koronární intervence, TLR = target lesion revascularisation)

Před PCI	Po PCI	
<b>Se stentem (n = 43)</b> $0,47 \pm 0,24$	<b>Bez stentu (n = 17)</b> $0,48 \pm 0,36$	p = 0,10 power < 0,1
<b>Iradiovaný stent (n = 6)</b> $0,51 \pm 0,40$	<b>Bare metal stent (n = 37)</b> $0,42 \pm 0,17$	p = 0,29 power = 0,22
<b>Insuflační tlak &lt; 14 atm (n = 26)</b> $0,36 \pm 0,43$	<b>Insuflační tlak <math>\geq 14</math> atm (n = 34)</b> $0,53 \pm 0,42$	p = 0,10 power = 0,6
<b>Insuflační čas &lt; 90 s (n = 32)</b> $0,56 \pm 0,51$	<b>Insuflační čas <math>\geq 90</math> s (n = 28)</b> $0,42 \pm 0,14$	p = 0,32 power = 0,25
<b>Periprocedurální disekce + (n = 12)</b> $0,46 \pm 0,16$	<b>Periprocedurální disekce - (n = 48)</b> $0,51 \pm 0,50$	p = 0,35 power < 0,1
<b>TLR + (n = 14)</b> $0,69 \pm 0,71$	<b>TLR - (n = 46)</b> $0,43 \pm 0,16$	p = 0,06 power = 0,21
<b>TLR + (n = 14)</b> $0,38 \pm 0,10$	<b>TLR - (n = 46)</b> $0,51 \pm 0,40$	p = 0,10 power = 0,58

## **5.5. Dlouhodobé sledování pacientů**

### **5.5.1. Kontrolní koronarografie**

Kontrolní koronarografie byla provedena v dalším průběhu celkem u 28 (47 %) pacientů. U 10 (16 %) nemocných se jednalo o plánovaný výkon – 4x (7 %) jako kontrolní vyšetření po implantaci iradiovaného stentu (1x za 4 a 3x za 6 měsíců po PCI) a 6x (10 %) k dokončení revaskularizace výkonem na další cévě (za 1, 2, 4, 5, 6 a 12 měsíců po úvodní PCI). U žádného z těchto nemocných nebyla zjištěna restenóza dříve intervenovaného úseku cévy. U 18 (30 %) pacientů byla provedena rekoronarografie pro recidivu anginosních obtíží. Důvody rekoronarografie u jednotlivých pacientů shrnuje tab. 20, jejich časové rozložení obr. 12.

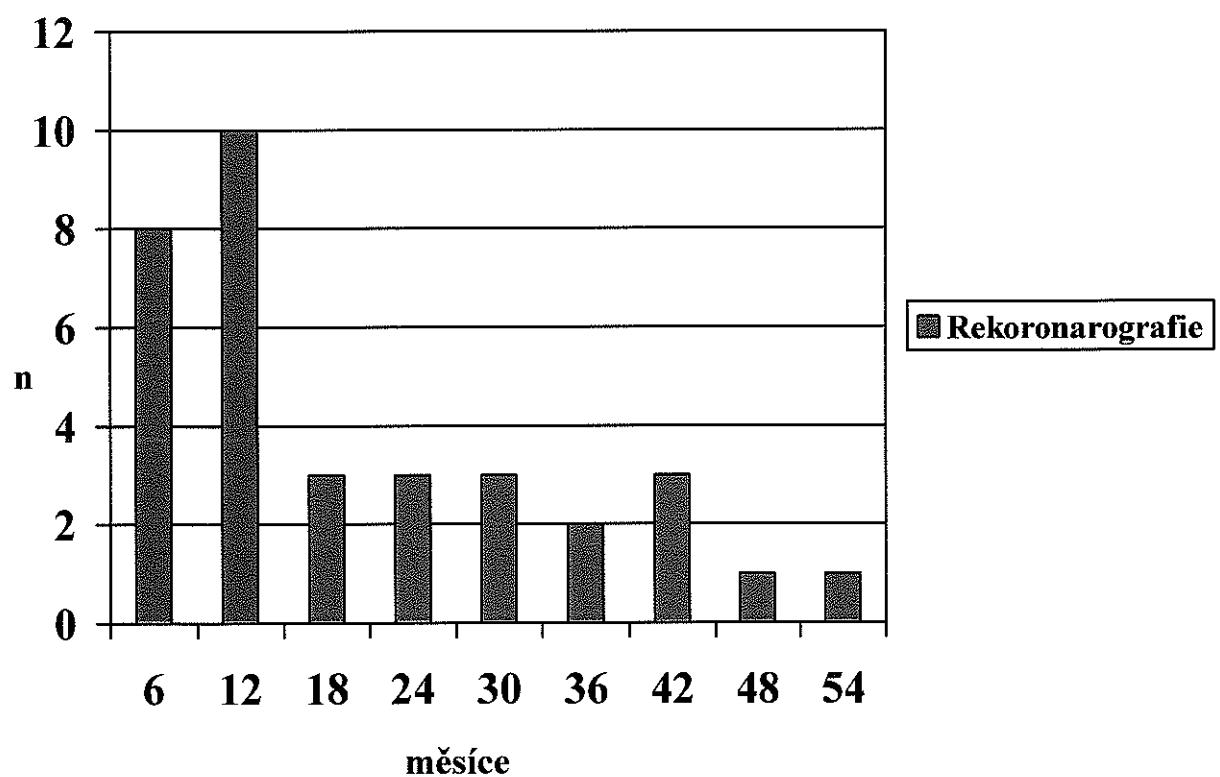
**Tab. 20** Důvody pro opakovanou koronarografii sledovaných pacientů (n = 28)  
(PCI = perkutánní koronární intervence, IM = infarkt myokardu)

Důvod rekoronarografie	Počet pacientů
Plánovaná kontrola po iradiovaném stentu	4
Plánovaná PCI v druhé době	6
Akutní IM bez elevací ST úseků	17
Syndrom anginy pectoris	1

Více než 1x bylo z této skupiny rekoronarografováno 9 pacientů – 5 pacientů 2x, 3 pacienti 3x a 1 nemocný 5x. U všech pacientů rekoronarografovaných více než jednou byly důvodem pro opakování vyšetření anginózní obtíže (tab. 21).

**Tab. 21** Opakování koronarografie (n = 28)

Opakování koronarografie	Počet pacientů
1x	19
2x	5
3x	3
5x	1



**Obr. 12:** Rozložení rekoronarografií v čase (n = 42)

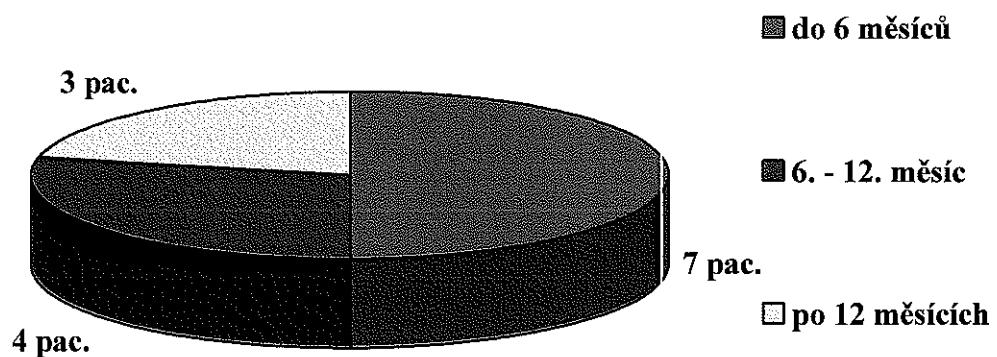
### **5.5.2. Restenóza intervenovaného úseku**

Restenóza intervenovaného úseku věnčité tepny byla zjištěna u 14 (23 %) nemocných (tab 8). Při retrospektivním zhodnocení nebyl zaznamenán ve skupině nemocných s restenózou intervenovaného úseku vyšší výskyt periprocedurální disekce ( $p = 0,51$ , power = 0,23) v průběhu prvotní intervence. Angiografické charakteristiky nemocných s restenózou a event. přítomnost periprocedurální disekce shrnuje tab. 22.

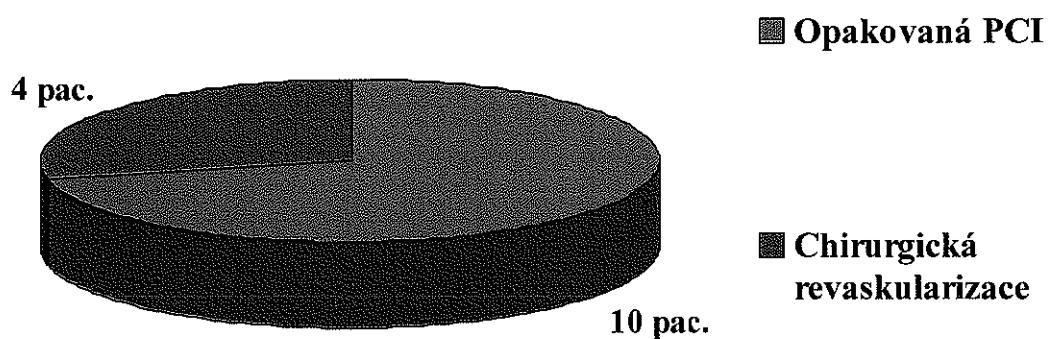
**Tab. 22** Angiografické charakteristiky nemocných s restenózou intervenovaného úseku věnčité tepny (n = 14) a event. výskyt periprocedurální disekce  
(RIA = ramus interventricularis anterior, RC = ramus circumflexus, ACD = arteria coronaria dextra, PCI = perkutánní koronární intervence)

	Intervenovaná céva		
	RIA	RC	ACD
<b>PCI bez implantace stentu</b>	7	1	3
<b>PCI s implantací stentu</b>	2	0	1
<b>Periprocedurální disekce</b>	1	0	2

Časově se restenóza vyskytla u 7 nemocných do 6 měsíců po intervenci, mezi 6. a 12. měsícem byla restenóza zjištěna u 4 nemocných a po více než 12 měsících u 3 pacientů (obr. 13). Restenóza byla tedy u plné poloviny nemocných zjištěna po více než 6 měsících od PCI. Restenóza intervenovaného úseku byla u 10 nemocných řešena opakovánou PCI, která byla u všech nemocných úspěšná, 4 nemocní byli řešeni chirurgickou revaskularizací (ve všech případech LIMA-RIA (obr. 14). Opakování revaskularizace intervenované cévy (TLR) proběhla tedy u všech 14 (23%) pacientů s restenózou.



**Obr. 13** Časové rozložení výskytu restenózy (n = 14)

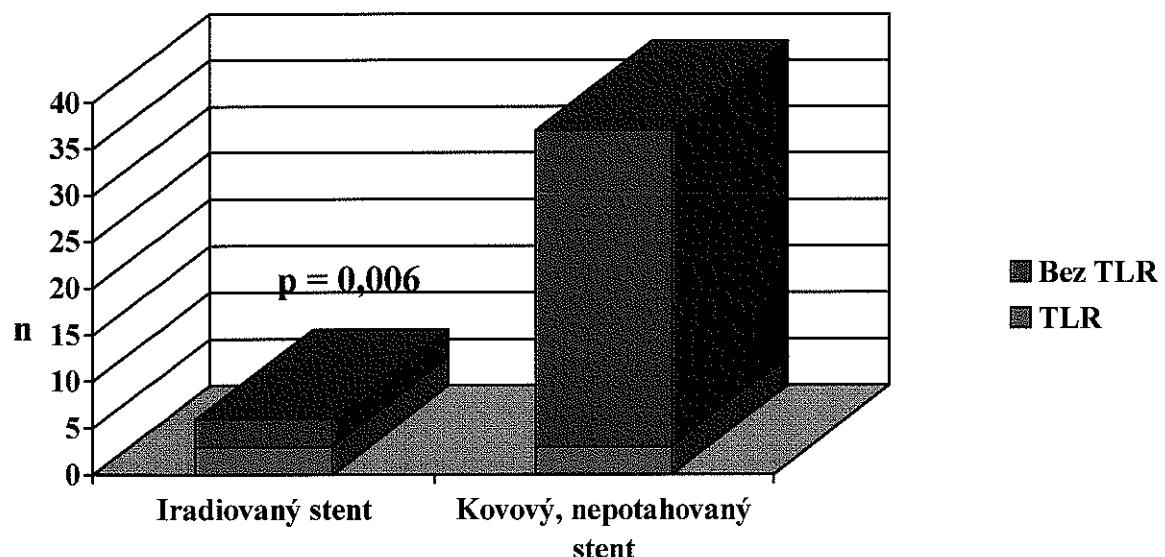


**Obr. 14** Způsob řešení restenózy intervenovaného úseku (n = 14)

Častější výskyt TLR byl ve skupině nemocných, kterým nebyl implantován stent a léze byla ošetřena prostou balónovou dilatací, ve srovnání se skupinou s implantovaným stentem, ale tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti ( $p = 0,16$ , power 0,18). Statisticky významný rozdíl byl ale zjištěn mezi nemocnými

**s iradiovaným stentem**, kde jsme zaznamenali TLR u 50 % nemocných, ve srovnání s nemocnými s klasickým „bare metal“ stentem – TLR u 3 z 37 (8 %) nemocných ( $p = 0,006$ ) (obr. 15).

Častější výskyt TLR nebyl zaznamenán ani mezi **kuřáky** ve srovnání s nekuřáky ( $p = 0,48$ ), nemocnými s **hypercholesterolemíí** a bez ní ( $p = 0,98$ ), **hypertoniky** a normotoniky ( $p = 0,11$ ), **diabetiky** a nedиabetiky ( $p = 0,72$ ), nemocnými s **anamnézou proběhlého infarktu myokardu** či bez ní ( $p = 0,76$ ), nemocnými s **předchozí PCI** a bez ní ( $0,48$ ) či s event. **předchozí chirurgickou revaskularizací** ( $p = 0,98$ ), nemocnými s **anamnézou ICHDK** a bez ní ( $p = 0,19$ ), nemocnými s **anamnézou iktu** a bez ní ( $p = 0,98$ ) a konečně ani u nemocných s **pozitivní rodinnou anamnézou** a bez ní ( $p = 0,98$ ). Vyšší výskyt TLR nebyl zjištěn ani ve skupině nemocných s **periprocedurální disekcí intervenované tepny** ve srovnání se skupinou nemocných bez této komplikace ( $p = 0,98$ ). Nebyl prokázán rozdílný **věk** nemocných ve skupině s TLR a bez ní ( $p = 0,24$ ). Síla testu je ve všech případech  $< 0,35$ .



**Obr. 15** Výskyt nutnosti opakované revaskularizace intervenovaného místa (TLR) u nemocných s iradiovaným a kovovým nepotahovaným stentem ( $n = 43$ )

### **5.5.3. Morbidita a mortalita během dlouhodobého sledování**

Všichni nemocní byli po výkonu dlouhodobě pravidelně ambulantně kontrolováni. Medián doby, po kterou byli nemocní ve sledovaném souboru kontrolováni je 46 měsíců. U žádného z pacientů se během sledování nevyskytla cévní mozková příhoda. V průběhu sledování zemřeli 2 nemocní (3,3 %) – jeden na tromboembolickou nemoc a příčinou smrti druhého pacienta byla terminální fáze srdečního selhání.

## **5.6. Prognostický význam hodnocených markerů**

### **5.6.1. Prognostický význam ischemií modifikovaného albuminu**

Hlubší analýzy byly podrobeny hodnoty ischemií modifikovaného albuminu ve vztahu k pozdější restenóze. Bylo hodnoceno, od jaké výše predikuje vzestup IMA následnou TLR. Takovou hodnotou se ukázalo 130 kU/l, od které došlo k již statisticky významnému ( $p = 0,03$ ) vzestupu výskytu restenózy ve srovnání s pacienty s ne tak výraznou elevací IMA (tab. 23). Hodnocení hladiny IMA vykazovalo ve vztahu k TLR vysokou senzitivitu – pro hodnoty nad 120 kU/l to bylo 100 %, pro hodnoty od 120 do 140 kU/l pak 93 % při specifitě 39 % pro  $IMA > 130 \text{ kU/l}$  a 54% pro hodnoty  $> 140 \text{ kU/l}$  a vysokou negativní prediktivní hodnotu – pro hodnoty  $IMA > 130 \text{ kU/l}$  to bylo 95%.

Hodnotili jsme také, zda tento nález nemůže být zkreslen zařazením podskupinky nemocných s implantovaným iradiovaným stentem a vyšším výskytem TLR. Při vyřazení hodnot IMA pacientů s implantovaným iradiovaným stentem jsme získali obdobné výsledky jako při hodnocení celého souboru nemocných. Hodnoty IMA byly vyšší u nemocných s následnou TLR než u nemocných bez nutnosti TLR (164,9 kU/l vs. 143,9 kU/l,  $p = 0,004$ ) a i zde byla TLR predikována při vzestupu IMA nad 130

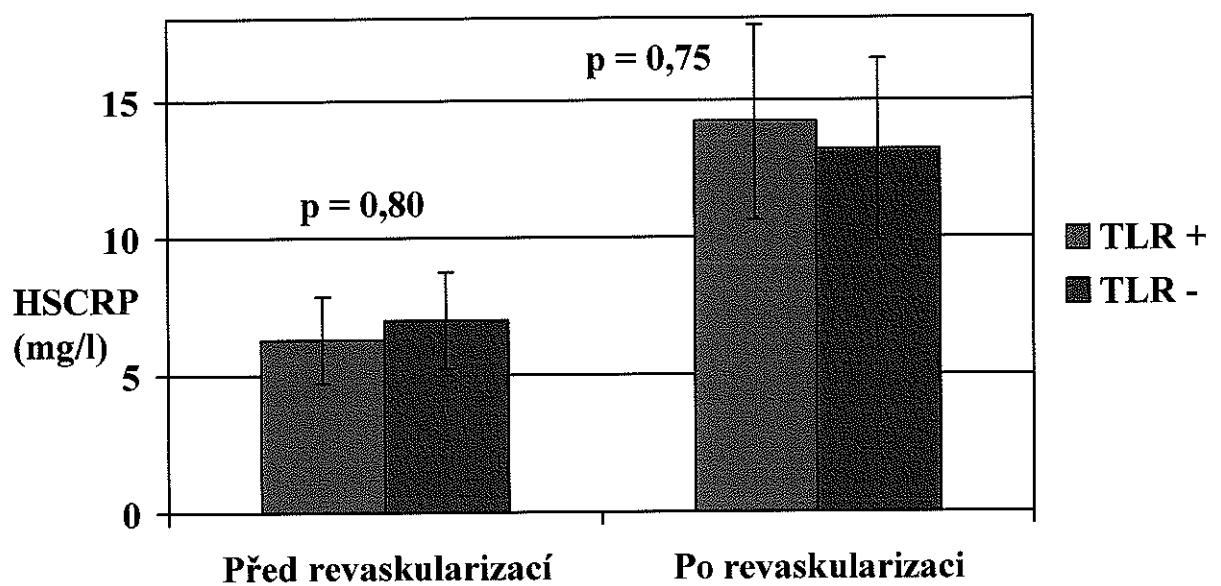
kU/l. U nemocných s iradiovaným stentem a následnou TLR byly hodnoty IMA vyšší než u nemocných s iradiovaným stentem bez následné TLR (149,4 kU/l vs. 129,7 kU/l), ale rozdíl vzhledem k nízkému počtu pacientů nedosahoval statistické významnosti ( $p = 0,13$ ). Nebyla nalezena negativní korelace mezi hladinou IMA a dobou do výskytu TLR (korel. koef. 0,10).

**Tab. 23** Hodnota ischemií modifikovaného albuminu (IMA) po perkutánní koronární intervenci (PCI) a stoupající hladina významnosti ve vztahu k výskytu nutnosti opakované intervence ( $n = 60$ )

Hodnota IMA po PCI (kU/l)	p
$\geq 120$	0,18
$\geq 125$	0,42
$\geq 130$	0,03
$\geq 140$	0,002
$\geq 150$	0,0003

### 5.6.2. Prognostický význam HSCRP a markerů myokardiální nekrózy

Jak již bylo uvedeno v kapitolách výsledků týkajících se jednotlivých markerů, nezaznamenali jsme vztah mezi zvýšením troponinu T, CK-MB, CK, AST a ALT a výskytem nutnosti opakovaného ošetření intervenovaného úseku. Stejně tomu bylo i v případě HSCRP – nebyl zjištěn vztah mezi výskytem TLR a hodnotami HSCRP jak před intervencí (6,3 mg/l vs. 7,0 mg/l,  $p = 0,80$ ), tak i po ní (14,2 mg/l vs. 13,2 mg/l,  $p = 0,75$ ) (obr. 14).



**Obr. 16** High sensitivity C reaktivní protein (HSCRP) před a po revaskularizaci u nemocných s target lesion revascularisation (TLR) a bez ní ( $n = 60$ )

## **6. Diskuse**

Cílem práce bylo zjistit s jakou četností dochází u nemocných s ischemickou chorobou srdeční po elektivní perkutánní koronární angioplastice k vzestupu markerů myokardiální nekrózy a ischemií modifikovaného albuminu, určit jejich případný vztah k základním anamnestickým datům nemocných, proměnným koronární intervence a jejím komplikacím. V průběhu dlouhodobého sledování pak ve srovnání s markery myokardiální nekrózy a C-reaktivním proteinem prokázat event. prognostický význam elevace ischemií modifikovaného albuminu ve vztahu k výskytu nutnosti opakování revaskularizace intervenovaného úseku.

Ve srovnání s publikovanými sděleními tohoto charakteru s dobou sledování obvykle do 6 měsíců, je naše práce ojedinělá svým velmi dlouhým sledovacím obdobím (46 měsíců). Šestiměsíční období zachytí zřejmě větší část restenóz po implantaci klasického bare metal stentu, ale již nemůže zachytit ne úplně zanedbatelnou skupinu pozdních restenóz, které se i v této skupině nemocných vyskytují a kterých výrazně přibylo se zavedením iradiovaných stentů a případně drug eluting stentů. Během téměř čtyřletého sledování bylo pro recidivu obtíží koronarografováno 30 % nemocných (obr. 12). Restenóza v místě předchozí intervence s nutností jejího opakování byla na základě kontrolní koronarografie pro recidivu anginózních bolestí zjištěna u 23 % pacientů, což odpovídá v současné době udávaným hodnotám. Ve skupině nemocných s restenózou jsme nezaznamenali vyšší výskyt rizikových faktorů, nebyl rozdíl v insuflačních časech a tlacích. Přes zřetelný trend k vyššímu výskytu TLR u nemocných bez implantovaného stentu, ve srovnání s pacienty s PCI s implantací stentu, tento rozdíl nedosahoval statistické významnosti. Tato skutečnost odporuje známým údajům, že implantace stentu snižuje riziko restenózy asi o 50 % (*Fischman 1994, Serruys 1994, Serruys 1998*). Kromě relativně nízkého počtu hodnocených pacientů neumožňujícího dosažení

statistické významnosti, se na této skutečnosti mohl podílet i fakt, že bez stentu zůstali pouze nemocní, kde byl průběh intervence zcela nekomplikovaný a výsledek naprosto optimální, a u všech nemocných, kde byla patrná disekce, výsledek byl ne zcela optimální, či se jednalo o složitější lézi, stent implantován byl. Jistě by bylo možno očekávat vyšší výskyt akutních a subakutních okluzí, příp. restenóz u skupiny nemocných s periprocedurální disekcí intervenované cévy, který jsme ale v našem souboru nezaznamenali. Zřejmě je to způsobeno tím, že všechny angiograficky patrné disekce byly ošetřeny implantací stentu a u neokludujících disekcí známou tendencí ke zhojení bez postižení průtoku cévou.

Přestože bylo vyšetření ischemií modifikovaného albuminu měřením vazby albuminu-kobaltu jako markeru myokardiální ischémie schváleno FDA již v únoru 2003, v literatuře najdeme pouze omezený počet prací zabývajících se jeho využitím. Většina z nich se soustředí na využití IMA u nemocných s bolestí na hrudi (*Christenson 2001, Wu 2001, Bhagavan 2003, Sinha 2004, Roy 2004, Abadie 2005*) a pouze ojedinělé práce se zabývají stanovováním IMA na poli intervenční kardiologie (*Quiles 2003, Sinha 2004, Garrido 2004*). Nepodařilo se mi nalézt žádnou práci hodnotící potenciální prognostický význam tohoto ukazatele. Z omezeného počtu publikací zabývajících se ischemií modifikovaným albuminem vyplývá celá řada nezodpovězených otázek. Autoři nejsou jednotni ani v tak základní otázce, jaké je fyziologické rozmezí hodnot IMA. Pokud pomineme práce využívající spíše experimentální a zcela neověřené laboratorní postupy stanovení a zaměříme se pouze na autory využívající standardizované diagnostické sety, pak se nejčastěji setkáme s hodnotou 85 kU/l jako horní hranicí normy (*Sinha 2003, Wu 2003*). Řada autorů však pro zvýšení specificity pro záchyt ischémie doporučuje hodnoty vyšší, nejčastěji v rozmezí 90 - 97 kU/l (*Anwaruddin 2005, Roy 2004, Abadie 2005*).

Další problém plyne již ze samotné podstaty stanovení IMA jako markeru myokardiální ischémie a nikoli až myokardiální nekrózy. V současné době nemáme k dispozici jiný použitelný marker či jinou vhodnou vyšetřovací metodu k průkazu myokardiální ischémie, se kterým by bylo možno výsledky získané při vyšetřování IMA srovnávat. Další výraznou limitací je skutečnost, že především data týkající se IMA v oblasti intervenční kardiologie byla získána na malých souborech nemocných – např. vliv délky insuflace a insuflačního tlaku byly hodnoceny na souborech 19 (*Sinha 2003*) a 34 (*Quiles 2003*) nemocných, navíc se zcela rozdílnými závěry. V tomto směru je naše práce co do počtu zařazených pacientů po Garridově (*Garrido 2004*) práci, který izolovaně hodnotil vliv kolaterál na hladinu IMA po PCI, druhá nejrozsáhlejší. Přesto je ve většině případů síla testu menší než 0,8.

U všech nemocných v našem souboru došlo po PCI k velmi výrazné elevaci hodnot IMA (medián = 142 kU/l, 95% interval spolehlivosti 137,7 – 167,8 kU/l) (obr. 4). Ani jedna ze získaných hodnot se nepohybovala v zóně 85 – 100 kU/l, o které probíhá diskuse, zda se jedná o hodnoty ještě fyziologické nebo již ne. Na relativně vysokém počtu pacientů jsme v rozporu s Quilesem (*Quiles 2003*) a v souladu se Sinhou (*Sinha 2003*) neprokázali vliv délky insuflace a výše insuflačního tlaku na hodnotu IMA po výkonu (tab. 10). Neprokázali jsme také vyšší hodnoty IMA u pacientů s implantací stentu ve srovnání se skupinou nemocných po pouhé balónové dilataci bez implantace stentu (tab. 10), a to přestože by bylo možno teoreticky očekávat vyšší lokální poškození cévy při implantaci stentu než při pouhé dilataci balónem a vyšší ischemické postižení při delších insuflačních časech a vyšších insuflačních tlacích. Můžeme spekulovat, že rozsah lokálního poškození věnčité tepny je více ovlivněn lokálními poměry v místě dilatace (charakter sklerotického plátu, přítomnost kalcifikací, přítomnost odstupu boční větve, přítomností kolaterál apod.) než tím, zda je či není

implantován koronární stent, jakým tlakem a po jakou dobu (pomineme-li případy komplikovaných a protrahovaných intervencí). Neprokázali jsme vliv základních rizikových faktorů ICHS ani vybraných anamnestických dat na výši IMA po PCI (tab. 11). Zaznamenali jsme statisticky významně vyšší hodnoty IMA u nemocných, u kterých byla během výkonu angiograficky patrná disekce v místě intervence (obr. 6), ale tito nemocní s periprocedurální disekcí neměli vyšší výskyt TLR. Za hlavní zjištění však považujeme průkaz významně vyšších hodnot IMA u nemocných s následnou TLR (obr. 5). Tato obávaná komplikace intervenčních kardiologů byla predikována hodnotou IMA  $> 130 \text{ kU/l}$  – to vše s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou (tab. 23). Tento výsledek byl platný i pokud jsme do hodnocení nezahrnuli pacienty s implantovaným iradiovaným stentem s vyšším výskytem TLR. Při stanovování IMA jsme bohužel byli výrazně limitováni omezenými finančními prostředky – jen cena provedených stanovení dosahovala 120 000 Kč, a proto nebylo možné provést více stanovení v různých časech. Navíc jsme si mohli dovolit provést stanovení pouze na skupině 10 pouze koronarografovaných nemocných, kde byla nová metodika stanovení vyzkoušena. Všichni tito nemocní měli hodoty IMA v normě, tj. pod 85 kU/l.

Ani u jednoho ze sledovaných nemocných nedošlo po provedení elektivní PCI k vzestupu CK a CK MB a to ani v případě vzniku disekce intervenované cévy jako periprocedurální komplikace (tab. 16, 17). To vcelku odpovídá literárním datům, podle kterých při nekomplikované PCI k vzestupu této markerů obvykle nedochází (*Genser 1997*). Absenci postprocedurálního vzestupu CK a CK MB i v případě nemocných s disekcí intervenované cévy snad můžeme vysvětlit skutečností, že se ve všech případech jednalo o neokludující disekci třídy A-D se zachovalým průtokem cévou (ve všech případech TIMI flow III), která byla ve všech případech ošetřena implantací stentu. Těmto výsledkům odpovídají i hodnoty ALT a AST po intervenci, u kterých také

nebyl zaznamenán vzestup (tab. 18, 19). Ve shodě s literárními údaji (*Reimers 1997, Shyu 1998, Attali 1998*) můžeme tedy konstatovat, že tyto markery nejsou vzhledem ke své nízké senzitivitě příliš vhodné ke sledování event. komplikací v průběhu koronární intervence a k jejich vzestupu dochází pouze v případě nekrózy myokardu způsobené uzávěrem intervenované cévy nebo její boční větve, významnější distální embolizací, rozsáhlou disekcí, protrahovaným spasmem nebo „no reflow“ fenoménem. Zřejmě pouze náhodným nálezem je významně vyšší hodnota CK před výkonem (ale stále v normálním rozmezí) ve srovnání s výsledky po výkonu. Na statisticky významném rozdílu v případě klasického stentu a iradiovaného stentu (není možné vysvětlit rozdílnou technikou výkonu nebo rozdílným instrumentariem) se zřejmě podepsal nízký počet pacientů ve druhé skupině.

K elevaci troponinu T po provedené intervenci došlo ve sledovaném souboru u 23 % nemocných, ve všech případech se jednalo o pouze mírnou elevaci (nejvyšší hodnota byla 0,584 ng/ml). Tento výskyt zapadá zhruba do středu širokého rozpětí udávaného literaturou (*Ravkilde 1994, Abbas 1996, La Vecchia 1996, Shyu 1998, Johansen 1998, Ohnushi 1998*). Nebyla potvrzena vyšší četnost vzestupu troponinu T ve skupině stentovaných pacientů ve srovnání s prostou balónovou angioplastikou. Na rozdíl od práce Johansena (*Johansen 1998*) nelze potvrdit ani vliv délky insuflace balónu na četnost postprocedurálního vzestupu TnT. V naší práci byl navíc sledován i event. vliv insuflačního tlaku na vzestup TnT, který také nebyl prokázán. Velmi zajímavé jsou jak literární (*Genser 1997*), tak naše výsledky sledování vzestupu troponinu T ve vztahu k periprocedurálním komplikacím. Obecně je vzestup troponinu T u pacientů s periprocedurální komplikací ve srovnání s pacienty s nekomplikovaným průběhem častější, ale k tomuto vzestupu nedochází zdaleka u všech nemocných, kde je periprocedurální komplikace patrná a naopak pozorujeme pozitivitu troponinu T po

výkonu u řady nemocných, u kterých nebyla angiograficky žádná komplikace zachycena. Stejně tak v naší práci byl častější výskyt vzestupu troponinu T ve skupině nemocných s angiograficky patrnou disekcí během výkonu (50 % nemocných), ale současně došlo k vzestupu troponinu T po výkonu u 16 % nemocných, u kterých nebyla angiograficky žádná komplikace patrná (obr. 11). Tomu by odpovídal překvapivě vysoký výskyt suboptimálních výsledků koronárních intervencí zjištěný po zavedení intravaskulárního ultrazvuku do praxe i u nemocných s angiograficky naprosto dokonalým výsledkem. Jako vysvětlení absence vzestupu troponinu T u pacientů s lokální komplikací v místě intervence by se nabízela nízká senzitivita troponinu T pro toto minimální poškození myokardu, což podporuje i skutečnost, že ani u jednoho pacienta s pozitivním troponinem T nedošlo k elevaci méně senzitivní CK a CK MB. Neméně zajímavá je i situace v oblasti event. prediktivní hodnoty elevace troponinu T po PCI pro následný nepříznivý průběh onemocnění. Část autorů toto tvrzení podporuje (*Saadeddin 2002*) a část toto nepotvrдила (*Attali 1998, Bertichand 1999*). Ani naše práce nepotvrzuje vyšší výskyt pozitivity troponinu T po výkonu u pacientů s následnou TLR. Přestože představuje troponin T v současné době nejsenzitivnější široce využívaný marker myokardiální nekrózy, nejeví se pro tento speciální případ „mikrolézi“ jako příliš vhodný.

Po provedené koronární intervenci došlo v našem souboru nemocných ke zhruba dvojnásobnému vzestupu HSCRP (obr. 8). Vzestup byl tedy významný, ale ne tak velký jako popisuje ve své práci např. Gogo (*Gogo 2005*), který udává vzestup až šestinásobný. V našem souboru nemocných jsme nepotvrдили prediktivní hodnotu HSCRP pro TLR a to jak v odběru před intervencí, tak ani v odběru po intervenci (tab. 13), tak jak to ve své práci popisuje např. Azar (*Azar 1997*). Naše výsledky tedy spíše potvrzují závěry Veselky (*Veselka 2005*), který také neprokázal prediktivní význam

HSCRP stanovovaného před elektivní PCI u nemocných se stabilní anginou pectoris.

Nesetkali jsme se ani, jak by bylo možno očekávat, s vyššími hodnotami HSCRP po intervenci u nemocných s periprocedurální disekcí (tab. 13). Nezaznamenali jsme také vztah hodnot HSCRP před intervencí ke sledovaným rizikovým faktorům ICHS (tab. 14). Snad je to vysvětlitelné omezenou individuální výpovědní hodnotou tohoto markeru, jehož negativní prognostický význam byl prokázán na souborech čítajících stovky až tisíce pacientů, ale u konkrétního vyšetřovaného pacienta je jeho použití omezené.

Zcela ojedinělá, byť relativně malá, je v našem sledovaném souboru skupina 6 nemocných, kterým byl implantován iradiovaný koronární stent. Tyto nemocné jsme do našeho souboru záměrně zařadili, neboť máme minimum informací o event. humorální odpovědi na implantaci iradiovaného stentu. Dle našich zjištění se tito nemocní v žádném sledovaném parametru zásadně nelišili od skupiny nemocných s klasickým kovovým stentem. V souladu se současnými znalostmi jsme v této skupině zaznamenali vysoký výskyt pozdní restenózy, což potvrzuje jeden z hlavních důvodů opuštění tohoto způsobu léčby.

## 7. Závěr

V terapii ischemické choroby srdeční představuje perkutánní koronární intervence jednu z nejčastěji užívaných metod a např. u akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků představuje hlavní doporučovaný terapeutický postup. Achillovou patou této metody zůstává výskyt restenózy v místě předchozí intervence. V boji proti nutnosti opakované intervence již jednou ošetřeného úseku věnčité tepny máme zvláště v poslední době k dispozici celou řadu možností. Velkým přínosem by byla znalost toho, u kterého konkrétního pacienta je nutné tyto postupy využít v maximální míře, neboť má velmi vysoké riziko TLR, a o osud kterého nemocného se bát nemusíme. Kromě medicínských výhod by tato znalost měla i nesporně velmi důležité ekonomické konsekvence. Jednu z možných cest otevírají výsledky naší práce:

- jako první prokazujeme prognostický význam vzestupu ischemií modifikovaného albuminu u nemocných po elektivní perkutánní koronární intervenci ve vztahu k nutnosti opakované intervence již jednou ošetřeného úseku věnčité tepny (*Dušek 2006*). Toto zjištění může být potencováno výhodnou kinetikou ischemií modifikovaného albuminu a relativní snadnosti a rychlosti jeho stanovení, což nám umožňuje znalost jeho hladiny velmi záhy po koronární intervenci a teoreticky v případě prolongovaných výkonů i v jejich průběhu.
- prokazujeme také statisticky významně vyšší vzestup hladiny IMA u nemocných s periprocedurální disekcí intervenované cévy ve srovnání s nemocnými bez této komplikace.
- neprokázali jsme závislost hodnot IMA po PCI na insuflačním tlaku dilatačního balónu a insuflačním času.
- neprokázali jsme statisticky významný rozdíl hodnot IMA po výkonu mezi nemocnými s přítomností základních rizikových faktorů ICHS a bez nich. Stejně

tak jsme nezjistili statisticky významný rozdíl hodnoty IMA po PCI u nemocných s anamnézou PCI, AKB, ICHS a iktu.

- nepotvrdili jsme velké naděje vkládané do nepochybně velmi užitečného ukazatele HSCRP. Ten i přes na velkých souborech pacientů prokázaný prognostický význam ve vztahu k akutním koronárním syndromům, má v případě izolované hodnoty u konkrétního pacienta po PCI ve vztahu k ICHS podle našeho názoru velmi problematickou výpovědní hodnotu. Prokázali jsme sice jeho statisticky významný vzestup po PCI, ale bez vztahu k event. TLR. Neprokázali jsme jeho vztah k základním rizikovým faktorům ICHS a anamnestickým datům.
- markery myokardiální nekrózy se dle výsledků naší práce nejeví při sledování humorální odpovědi na elektivní PCI jako příliš užitečné především díky jejich, pro tento účel, nízké senzitivitě a z toho pramenícího pouze ojedinělého vzestupu po PCI . Troponiny jsou vhodné k průkazu většího myokardiálního postižení, ke kterému, ač by nemělo, ojediněle v průběhu perkutánní koronární intervence dochází. Kreatinkináza a její izoenzym MB nachází místo u nemocných, kde by bylo možno očekávat falešně pozitivní výsledek stanovení troponinů.
- potvrdili jsme vyšší výskyt pozdních restenóz u nemocných po implantaci iradiovaných stentů.

## **8. Seznam použité literatury**

1. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD: Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005, 35, 66-72
2. Abbas SA, Glazier JJ, Wu AH et al: Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1996, 19, 782 – 6
3. Apple FS, Quist HE, Otto AP et al.: Release characteristics of Cardiac Biomarkers and Ischemia-modified Albumin as Measured by the Albumin Cobalt-binding Test after a Marathon Race. *Clin Chem* 2002, 48, 1097-1100
4. Apple FS, Wu AHB, Mair J et al: Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005, 51, 810-24
5. Aschermann M: Kardiologie. Galén, Praha 2004
6. Attali P, Aleil B, Petitpas G et al: Sensitivity and long – term prognostic value of troponin – I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998, 21, 353-6
7. Aukrust P, Müller F, Ueland T et al: Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. *Circulation* 1999, 100, 614-20

8. Azar RR, Mc Kay RG, Kiernan FJ et al: Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997, 80, 1476-8
9. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T et al: Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003, 108, 1440-5
10. Bar-Or D, Lau E, Rao N et al: Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999, 43, 56
11. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000, 19, 311-15
12. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K et al.: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001, 141, 985-91
13. Bayes-Genis A, Conove CA, Overgaard MT et al: Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001, 345, 1022-9
14. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B et al: Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999, 84, 51-57

15. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al: Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998, 98, 1597-1603
16. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA et al.: Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003, 49, 581-5
17. Bhatt DL, Topol E: Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev Drug Discov* 2003, 2, 15-28
18. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O et al: Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003, 107, 1579-85
19. Borderie D, Allanore Y, Meune Ch et al: High Ischemia-Modified Albumin Concentration Reflects Oxidative Stress But Not Myocardial Involvement in systemic Sclerosis. *Clin Chem* 2004, 11, 2190-3
20. Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ et al: Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, [Epub ahead of print]
21. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH et al: Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 1738-

22. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR et al.: Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001, 47, 467-70
23. Cífková R, Škodová Z: Změny rizikových faktorů v populaci a pokles kardiovaskulární mortality. JACC-CZ 2002, 4, 77-80
24. Costa MA, Sabaté M, van der Giesen WJ et al: Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 1999, 100, 789-92
25. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001, 345, 494-501
26. Cirillo P, Golino P, Calabro P et al: C-reactive protein indices tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. Cardiovasc Res 2005, 68, 47-55
27. Červinka P, De Feyter PJ, Costa M et al: Intravascular ultrasound in cardiology. Vnitr Lek 2000, 46, 437-8
28. Červinka P, Šťásek J, Costa MA et al: The „edge effect” after implantation of beta-emitting ( $^{55}\text{Co}$ ) stents with high initial activity. Acta Med 2004, 47, 37-42

29. Červinka P, Štásek J, Costa MA et al: Intravascular Ultrasound Study of the Effect of  $\beta$ -Emitting ( $^{55}\text{Co}$ ) Stents on Vascular Remodeling and Intimal Proliferation. *Cardiovasc Interv* 2004, 61, 320-5
30. Čeřovská J, Hoskovcová P, Vosátková M et al: Prevalence hladin C-reaktivního proteinu u dospělé populace dvou regionů České republiky a její vztah k tělesnému složení. *Vnitř Lék* 2006, 52, 1045-50
31. Devers R, Reyes G, Krupka RM: The carrier reorientation step in erythrocyte choline transport: pH effects and the involvement of a carrier ionizing group. *J Membr Biol* 1986, 93, 165-25
32. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M et al: Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005, 150, 344-50
33. Dušek J, Štásek J, Tichý M et al: Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006 – v tisku
34. Dušek J, Tichý M, Štásek J, et al. Ischemií modifikovaný albumin: nový marker ischémie myokardu. *Cas Lek Cesk* 2005, 5, 295-297
35. Fagan GJ, Waymet H, Morris DL et al: The Albumin Cobalt Binding Test: Analytical Performance of a New Automated Chemistry Assay for the Detection of Ischemia Modified Albumin (IMA<sup>TM</sup>). *J Clin Ligand Assay* 2002, 25, 178-87

36. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994, 331, 496
37. Forman MB, Virmani R, Puett DW: Mechanism and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990, 81(Suppl IV), 69-78
38. Garrido IP, Roy D, Calvino R et al: Comparison of Ischemia-Modified Albumin Levels in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Unstable Angina Pectoris With Versus Without Coronary Collaterals. *Am J Cardiol* 2004, 93, 88-90
39. Genser N, Mair J, Puschendorf B et al: Cardiac troponin I to diagnose percutaneous transluminal coronary angioplasty – related myocardial injury. *Clin Chim Acta* 1997, 265, 207
40. Gidenne S, Ceppa F, Fontan E et al: Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2004, 42, 455-461
41. Gogo PB, Schneider DJ, Watkins MW et al: Systemic Inflammation After Drug-Eluting Stent Placement. *J Thromb Thrombolysis* 2005, 19, 87-93

42. Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR jr et al: Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. Am Heart J 2004, 147, 1071-7
43. Gruberg L, Fuchs S, Waksman R et al: Prognostic value of cardiac troponin I elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency: a 12-month outcome analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2002, 55, 174-9
44. Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM et al: Characteristics and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). J Am Coll Cardiol 1995, 25, 1693-99
45. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD et al: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997, 349, 462-6
46. Hokimoto S, Ogawa H, Saito T et al: Increased plasma antigen levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Jpn Circ J 2000, 64, 831-4
47. Hoshida S, Nishino M, Takeda T et al: A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. Atherosclerosis 2004, 173, 185-90

48. Jaffe AS, Katus H: Acute Coronary Syndrome Biomarkers: The Need for More Adequate Reporting. *Circulation* 2004, 110, 104-6
49. Jeong WK, Jeong MH, Kim KH et al: An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003, 18, 154-160
50. Jeremias A, Albirini A, Ziada KM et al: Prognostic significance of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal dysfunction. *Am Heart J* 2002, 143, 1040-5
51. Johansen O, Brekke M, Stromme JH, et al: Myocardial damage during percutaneous transluminal coronary angioplasty as evidenced by troponin T measurements. *Eur Heart J* 1998, 19, 112-7
52. Kishi K, Hiasa Y, Tanaka H et al: Identification of predictive factors associated with recurrent restenosis after second percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiol* 1997, 29, 7-12
53. Kizer JR, Muttrey MR, Matthai WH et al: Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003, 24, 1314-22
54. Koenig W, Sund M, Frohlich et al: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-

aged men: results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999, 99, 237-42

55. Lagrand WK: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? Circulation 1999, 1, 96-102

56. La Vecchia L, Bedogni F, Finocchi G et al: Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. Coron Artery Dis 1996, 7, 535-40

57. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al: The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Sci U S A 1999, 96, 149-53

58. Leon M, Teirstein P, Moses J et al: Localized intracoronary gamma radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. N Engl J Med 2001, 344, 250

59. Li JJ, Fang CH: C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Med Hypotheses 2004, 62, 499-506

60. Lund J, Qin QP, Ilva T et al: Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation 2003, 108, 1924-6

61. Masopust J.: Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Karolinum, Praha 1998

62. Melichar B, Gregor J, Solichová D et al: Increased urinary neopterin in acute myocardial infarction. Clin Chem 1994, 40, 338-9
63. Mitka M: Biomarkers for coronary heart disease: predictive value or background noise? JAMA 2004, 291, 2824-5
64. Mizuno O, Ikeda U, Hojo Y et al: Tissue factor expression in coronary circulation as a prognostic factor for late restenosis after coronary angioplasty. Cardiology 2001, 95, 84-9
65. Montagnana M, Lippi G, Fava C et al: Ischemia-modified albumin and NT-prohormone-brain natriuretic peptide in peripheral arterial disease. Clin Chem Lab Med 2006, 44, 207-12
66. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A et al: Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. Clin Chem 1997, 43, 458-66
67. Nageh T, Sherwood RA, Thomas MR: Prognostic Implications of Cardiac Marker Elevation After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation 2002, 105, 73
68. Ohnishi N, Iwasaki K, Kusachi S et al: Low incidence of minor myocardial damage associated with coronary stenting detected by serum troponin T comparable to that with balloon coronary angioplasty. Jpn Heart J 1998, 39, 139-46

69. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaro Y et al: Human Heart-Type Cytoplasmic Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clinical Evaluation of H-FABP in Comparison with Myoglobin and Creatine Kinase Isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000, 38, 231-8
70. Pateron D, Beyne P, Laperche T et al: Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999, 29, 640-3
71. Pietersma A, Kofflard M, deWit LE et al: Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation* 1995, 91, 1320-5
72. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR et al: Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001, 161, 2474-80
73. Pudil R, Pidrman V, Krejsek J et al: Cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1999, 280, 128-34
74. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts P et al: Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB. *Circulation* 1990, 82, 759-64
75. Puleo PR, Meyer D, Wathen C et al: Use of rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994, 331, 561-6

76. Quiles J, DeBashis R, Gaze D et al.: Relation of Ischemia-Modified Albumin (IMA) Levels Following Elective Angioplasty for Stable Angina Pectoris to Duration of Balloon-Induced Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003, 92, 322-24
77. Rahel BM, Visseren FLJ, Suttorp MJ et al: Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res* 2003, 60, 136-140
78. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H et al: Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J* 1994, 127, 13-20
79. Reimers B, Lachin M, Cacciavillani L et al: Troponin T, creatine kinase MB mass, and creatine kinase MB isoform ratio in the detection of myocardial damage during non-surgical coronary revascularization. *Int J Cardiol* 1997, 60, 7-13
80. Rensing BJ, Vos J, de Feyter PJ: Randomized Trials. *Interventional Cardiology* 1997-2005. Europa Edition, Paris 2005
81. Ridker PM, Buring JE, Shih J et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 98, 731-3
82. Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein. *Circulation* 2001, 13, 1813-18

83. Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001, 3, 403-11
84. Rodes-Cabau J, Candell-Riera J, Domingo E et al: Frequency and clinical significance of myocardial ischemia detected early after coronary stent implantation. *J Nucl Med* 2001, 42, 1768-72
85. Roy D, Quiles J, Aldama G et al.: Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004, 97, 297-301
86. Roy D, Quiles J, Sharma R et al: Ischemia-Modified Albumin Concentrations in Patients with Peripheral Vascular Disease and Exercise-Induced Skeletal Muscle Ischemia. *Clin Chem* 2004, 50, 1656-60
87. Roy D, Quiles J, Sinha M et al: Effect of direct current cardioversion on ischemia modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004, 93, 366-8
88. Roy D, Quiles J, Sinha M et al: Effect of Radiofrequency Catheter Ablation on the Biochemical Marker Ischemia Modified Albumin. *Am J Cardiol* 2004, 94, 234-6

89. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH et al: Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. Ann Clin Biochem 2002, 39, 392-7
90. Saleh N, Svane B, Hanson LO et al: Response of Serum C-Reactive Protein to Percutaneous Coronary Intervention has Prognostic Value. Clin Chem 2005, 51, 2124-2130
91. Seino Y, Ogata K, Takano T et al: Use of a Whole Blood Rapid Panel Test for Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in Patients with Acute Chest Pain: Comparison with Rapid Troponin T and Myoglobin Tests. Am J Med 2003, 115, 185-190
92. Serrano CV, Santos ES, Mangione JA et al: Enhanced inflammatory response following coronary stent implantation in stable angina pectoris. Int J Cardiol 2006, 28 [Epub ahead of print]
93. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al: A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994, 331, 489

94. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al: Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998, 352, 673
95. Shyu KG, Kuan P L, Cheng J J et al: Cardiac troponin T, creatine kinase, and its isoform release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Am Heart J* 1998, 135, 862-7
96. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR et al: Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003, 107, 2403-5
97. Sinha MK, Roy D, Gaze DC et al: Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004, 21, 29-34
98. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT et al: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 2411-2420
99. Stejskal D, Lačňák B, Juráková R et al: První zkušenosti se stanovením vazebné kapacity pro kobalt (ACB) v diagnostice akutního koronárního syndromu (pilotní studie). *Vnitr Lek* 2004, 50, 734-9

100. Stejskal D, Lačňák B, Juráková R et al: Vazebná kapacita albuminu pro kobalt – test pro diagnostiku myokardiální ischemie. Možné klinické využití a praktické zkušenosti. Cor Vasa 2004, 46, 435-438
101. Suzuki T, Ishiwata S, Hasegawa K: Raised interleukin 6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis. Heart 2000, 83, 578
102. Škvařilová M, Stejskal D, Bulava A at al. Změny hladin vazebné kapacity pro kobalt (ACB), jako markeru ischemie u nemocných podstupujících kardiochirurgickou revaskularizaci. Supplementum Cor Vasa 2005, 47, 107
103. Šťásek J, Červinka P, Vižďa J et al: The possibility and safety of using radioactive stents with activity brought by cyclotron in prevention of restenosis. Heart 2002, 87, 16
104. Takahiko N, Ueda M, Haze K et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation 2002, 106, 2894-900
105. Tanaka H, Abe S, Yamashita T et al: Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. Coron Artery Dis 1997, 8, 433-9
106. Taylor AJ: Atherosclerosis imaging to detect and monitor cardiovascular risk. Am J Cardiol 2002, 90, 8L-11L

107. Tichý M, Pidrman V, Simsa J et al: Myoglobin radioimmunoassay in acute myocardial infarction. Cas Lek Cesk 1981, 120, 1087-0
108. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003, 24, 28-66
109. Varo N, de Lemos JA, Libby P et al: Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. Circulation 2003, 108, 1049-52
110. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R et al: Relationship of C-reactive protein to presence of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. Coron Artery Dis 2002, 13, 151-4
111. Veselka J, Procházková Š, Duchoňová R et al: Relationship of C-Reactive Protein to Adverse Cardiovascular Events in Patients Treated by Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina Pectoris. Int Heart J 2005, 46, 195-204
112. Vojáček J: Vývoj české intervenční kardiologie a její postavení v Evropě. Interv Akut Kardio 2003, 3, 152-155
113. Vondrák J, Kvasnička J, Vojtíšek P: „Heart-type fatty acid-binding protein“ v kapilární krvi: časný průkaz poškození myocytů při akutním infarktu myokardu. Cor Vasa 2005, 47, 18-21

114. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M et al: Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37, 839-46
115. Widimský P, Janoušek S, Vojáček J: Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního infarktu myokardu (Q-typ / s elevacemi ST / s raménkovým blokem). *CorVasa* 2002, 44, K123-43
116. Winter RJ, Stroobants A, Koch KT et al: Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Prediction of Death or Nonfatal Myocardial Infarction Following Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2004, 94, 1481-85
117. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D et al: Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005, 172, 1685-90
118. Wu AH, Wang XM, Gornet TG et al: Creatine kinase MB isoforms in patients with skeletal muscle injury: ramifications for early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1992, 38, 2396-40
119. Wu AH, Crosby P, Fagen G et al: Ischemia modified albumin, free fatty acids, whole blood choline, B-type natriuretic peptide, glycogen phosphorylase BB, and cardiac troponin. *Cardiac markers*. Humana pres 2003, 259-78

120. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR et al: Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001, 1, 147-51
121. Wu AH: The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003, 35, 36-8, 40
122. Yazdani S, Simon AD, Vidhun R et al: Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *Am Heart J* 1998, 136, 357-61
123. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J et al: Ischemia-Modified Albumin during Skeletal Muscle Ischemia. *Clin Chem* 2004, 6, 1063-5
124. Zipes DP, Libby P, Borrow RO, et al: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005

## **Seznam tabulek**

- Tab. 1** Lokalizace diagnosticky užitečných komponent v kardiomyocytu
- Tab. 2** Vývoj hladin markerů myokardiálního poškození v čase
- Tab. 3** Studie analyzující vztah mezi CRP a kardiovaskulárními onemocněními
- Tab. 4** HSCRP u více jak 5000 osob bez známek kardiovaskulárního onemocnění
- Tab. 5** Procento pacientů po PCI s a bez implantace stentu se zvýšenou hladinou troponinu T
- Tab. 6** Klinická charakteristika sledovaných pacientů.
- Tab. 7** Postižení věnčitých tepen u sledovaného souboru pacientů
- Tab. 8** Základní charakteristiky provedených koronárních intervencí
- Tab. 9** Rozmezí fyziologických hodnot sledovaných parametrů
- Tab. 10** Hodnoty IMA v závislosti na proměnných provedené intervence a výskytu TLR
- Tab. 11** Hodnoty IMA (medián) u nemocných s přítomností a bez přítomnosti základních rizikových faktorů ICHS
- Tab. 12** Hodnoty IMA (medián) u nemocných s a bez anamnézy infarktu myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou
- Tab. 13** HSCRP po PCI v závislosti na proměnných provedené koronární intervence
- Tab. 14** Hodnoty HSCRP před a po revaskularizaci v závislosti na výskytu základních rizikových faktorů ICHS
- Tab. 15** Hodnoty HSCRP po PCI u nemocných s a bez anamnézy infarktu

myokardu, předchozí chirurgické či perkutánní revaskularizace myokardu, ischemické choroby dolních končetin, iktu a u nemocných s pozitivní a negativní rodinnou anamnézou

- Tab. 16** Výsledky stanovení CK
- Tab. 17** Výsledky stanovení CK MB
- Tab. 18** Výsledky stanovení ALT
- Tab. 19** Výsledky stanovení AST
- Tab. 20** Důvody pro opakovou koronarografiu sledovaných pacientů
- Tab. 21** Opakování koronarografie
- Tab. 22** Angiografické charakteristiky nemocných s restenózou intervenovaného úseku věnčité tepny a event. výskyt periprocedurální disekce
- Tab. 23** Stoupající hladina významnosti při sledování vztahu stoupajících hodnot IMA po PCI a výskytu restenózy

## **Seznam obrázků**

- Obr. 1** Kalibrační křivka užívaná při stanovování ACB
- Obr. 2** Rozložení hodnot IMA u zdravých jedinců
- Obr. 3** Intervenované cévy
- Obr. 4** Histogram hodnot IMA ve sledovaném souboru nemocných
- Obr. 5** Medián IMA u nemocných s a bez nutnosti následné TLR
- Obr. 6** Medián IMA u pacientů s periprocedurální disekcí intervenované cévy  
a bez ní
- Obr. 7** Hodnoty IMA u nemocných s postprocedurální elevací troponinu T a  
bez ní
- Obr. 8** HSCRP před a po revaskularizaci
- Obr. 9** Histogram hodnot HSCRP před revaskularizací
- Obr. 10** Histogram hodnot HSCRP po revaskularizací
- Obr. 11** Vzestup troponinu T u nemocných s periprocedurální disekcí a bez ní
- Obr. 12** Rozložení rekoronarografií v čase
- Obr. 13** Časové rozložení výskytu restenózy
- Obr. 14** Způsob řešení restenózy intervenovaného úseku
- Obr. 15** Výskyt nutnosti opakované revaskularizace intervenovaného místa  
(TLR) u nemocných s iradiovaným a kovovým nepotahovaným  
stentem
- Obr. 16** HSCRP před a po revaskularizaci u nemocných s TLR a bez ní

## **Seznam použitých zkratek a akronym**

ACB	Albumin-Cobalt Binding Test
ACD	arteria coronaria dextra
ACS	arteria coronaria sinistra
AKB	aortokoronární bypass
ALT	alaninaminotransferáza
Ao	aorta
AP	angina pectoris
ASA	kyselina acetylosalicylová
AST	aspartátaminotransferáza
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C reaktivní protein
DES	drug eluting stent
EGF	epidermální růstový faktor
EKG	elektrokardiogram
FDA	Food and Drug Administration
FFR	fractional flow reserve
FGF	fibroblastový růstový faktor
GPBB	glykogenfosforyláza, isoenzym BB
HSCRP	high-sensitivity CRP
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHs	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IM	infarkt myokardu

IMA	ischemií modifikovaný albumin
LD	laktátdehydrogenáza
LDL	low density lipoprotein
LIMA	arteria thoracica interna sinistra (left internal mammary artery)
MACE	major adverse cardiac event
MCP	monocytární chemoatraktivní protein
MMP	matrix metalloproteinase
n	počet
obr.	obrázek
PCI	perkutánní koronární intervence
PDGF	destičkový růstový faktor
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PLCHO	plasma choline
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
QCA	quantitative coronary angiography
RC	ramus circumflexus
RIA	ramus interventricularis anterior
RIM	ramus intermedius
SMC	hladké svalové bunky
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
TF	tkáňový faktor
TGF	transformační růstový faktor
TIMI	průtok věnčitými tepnami (0-III)
TLR	target lesion revascularization
TnI	troponin I

TnT	troponin T
TVR	target vessel revascularization
U	jednotka
WBCHO	whole blood choline