



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, tř. Svobody 8, 771 26 Olomouc

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Tomáš Hnátek, zástupce přednosty pro vzdělávací a vědeckou činnost, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze, student kombinované formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „**Minimální myokardiální poškození po primoimplantaci kardiostimulátoru**“
Obhajoba se konala v Olomouci dne 4. května 2016 v 13:00 hod.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

místopředseda: prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc. *OMLUVEN*

členové: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.

doc. MUDr. Miroslav Novák, Ph.D.

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. *OMLUVEN*

Oponenti: doc. MUDr. Milan Kozák, Ph.D. *OMLUVEN*

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

doc. MUDr. Miroslav Novák, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FNOL

Školitel: prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, MBA

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.
Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo 7..... členů komise. Kladně hlasovalo 4..... členů, záporně 6..... členů, neplatných lístků bylo odevzdáno 6.....

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Tomáš Hnátek** obhájil disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
předseda komise

Zápis diskuze k obhajobě MUDr. Tomáše Hnátky, doktorandského studenta 6.ročníku postgraduálního doktorského studia oboru Vnitřní nemoci

Knihovna Hemato-onkologické kliniky, dostavba TU, 6. patro

4.5.2016, 13.00 hod.

I/ Otázky oponentů

- Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

1/ Jak často nabíráte troponin I u pacientů po implantaci kardiostimulátoru (ne u pacientů v této studii), jak často mají pacienti po implantaci PM bolesti na hrudi?

2/ Při implantaci ICD je jak uvedeno, použita robustnější elektroda, event. testováno zrušení vyvolané arytmie výbojem. Je přímo úměrné zvýšení troponinu při použití výboje 20J,30J a 40J?

Odpovědi na otázky doc. Nováka:

1/ Standardně troponin neodebíráme. Výskyt stenokardií je spíše vzácný. Management bolesti na hrudníku po primoimplantaci KS má svá specifika, EKG již stimulovaného myokardu má omezenou výpovědní hodnotu i při přerušení kardiostimulace (fenomen „Cardiac memory“ – Geler), troponin je ovlivněn konstantně – jak jsme dokázali. Klíčovým vyšetřením je echokardiografie k vyloučení hemoperikardu (tamponády), případně RTG hrudníku při podezření na PNO. Po vyloučení periprocedurálních komplikací při trvajícím podezření na akutní koronární syndrom nezbyvá než provést SKG.

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

2/ Velikost testovacího výboje při primoimplantaci ICD s poškozením myokardu patrně nekoreluje. Hurst (1999) sice korelaci mezi velikostí výboje a elevací troponinu I popisuje, ovšem pouze u 14% pacientů z 49. Elevace korelovala i s dobou trvání KT během testování !?. Dworschak korelaci mezi velikostí výboje a uvolněním troponinu T nepopisuje. Schlutterova práce popisuje elevaci troponinu T i I u nemocných, kterým byl aplikován více než 1 testovací výboj (14 pacientů). Práce Furnissova zvýšení hladiny troponinu T nepopisuje za použití přímé komparace mezi souborem s a bez testovacího výboje, opět nevelké soubory 11 a 13 pts. Z výše uvedeného bych přímou úměru mezi velikostí testovacího výboje a poškozením myokardu nehledal, aktuálně je spíše odklon od používání testovacího výboje při implantaci ICD. Vlastní zkušenosti nemáme, naše pracoviště s implantacemi ICD teprve začíná, náš soubor obsahoval pouze stimulované pacienty.

ref.: HURST, Tanja M., et al. Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverter-defibrillators. *Journal of the American College of Cardiology*, 1999, 34.2: 402-408. ISSN: 0735-1097.

DWORSCHAK, Martin, et al. Mechanical trauma as the major cause of troponin T release after transvenous implantation of cardioverter/defibrillators. *Cardiology*, 2001, 95.4: 212-214. ISSN 0008-6312.

SCHLÜTER, Thomas, et al. Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on biochemical markers of myocardial damage. *Clinical chemistry*, 2001, 47.3: 459-463. ISSN 0009-9147.

FURNISS, Guy, et al. Cardiac troponin levels following implantable cardioverter defibrillation implantation and testing. *Europace*, Feb 2015, 17 (2) 262-266. ISSN 1099-5129.

- Doc.MUDr. Petr Heinc, CSc.

1/ Výsledky Vaší práce ukázaly vyšší bazální hodnoty troponinu u fibrilace síní. Neporovnávali jste procentový nárůst troponinu v 6. hodině po implantaci u této skupiny a u ostatních?

2/ Lze na základě Vaší práce doporučit nějakou cut-off hodnotu troponinu, která by odpovídala změně v důsledku vlastní implantace?

3/ Neuvažovali jste o časovaných odběrech troponinu I u kontrolního souboru, což by více specifikovalo nárůst troponinu v souvislosti s implantačním výkonem?

Odpovědi na otázky Doc. Heince

1/ Efekt nárůstu troponinu I u pacientů s fibrilací síní po implantaci stimulační elektrody jednoduše zhodnotit nelze, tato skupina se téměř kryje s 1-D stimulací a nárůst troponinu I je tak menší než ve skupině s 2-D stimulací (1 implantovaná elektroda vs 2 elektrody u 2-D stimulace). Fenomen vyšší hladiny troponinu I při fibrilaci síní udává Hijazi v subanalýze studie ARISTOTLE, dále Roldan jako marker horší prognózy v kombinaci s IL 6. Etiologie je spíše komplexní.

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

ROLDAN, V., et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 10.8: 1500-1507. ISSN 1538-7836.

2/ Cut-off hodnotu jednoznačně stanovit nelze, literárně jsem na tento problém nenašel žádnou práci. V našem souboru pouze 1x dostoupala hodnota troponinu I více než 1,0 ug/l, domníváme se že šlo o němý AKS. (při hodnotách troponinu I v jednotkách ug/l již nejspíše nejde o prosté poškození stimulační elektrodou). Prosté poškození kardiomyocytu elektrodou vede jen k drobnému troponinovému leaku do séra, který je patrný již za 1–2 hodiny po působení patologické noxy. Dále nastupuje poměrně dlouhé období trvající od několika hodin do 10 až 15 dní, kdy dochází k proteolytické degradaci troponin-tropomyosinového komplexu (Engliš, Filatov, Katrukha, Wu) jak ho známe u pacientů s klasickým IM.

ref.: ENGLIŠ, Miroslav; ŠOCHMAN, Jan. Srdeční troponiny v klinické praxi. TAC-TAC agency, 2009. ISBN 978-80-260-4045-3, str. 60

FILATOV, Vladimir L., et al. Epitope mapping of anti-troponin I monoclonal antibodies. *IUBMB Life*, 1998, 45.6: 1179-1187. ISSN 1521-6551.

KATRUKHA, Aleksei G., et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clinical chemistry*, 1998, 44.12: 2433-2440. ISSN 0009-9147.

WU, A. H.; FENG, Y. J. *Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. European heart journal*, 1998, 19: N25-9. ISSN 1522-9445.

3/ Neuvažovali, domníváme se, že u kontrolního souboru (pacienti s SKG) se troponin I v čase nemění (Engliš) . Navíc část tohoto souboru prodělala koronární angioplastiku a tam lze drobné zvýšení troponinu I předpokládat. Relevantní je připomínka doc. Kozáka k volbě souboru-viz dále.

ENGLIŠ, Miroslav; ŠOCHMAN, Jan. *Srdeční troponiny v klinické praxi. TAC-TAC agency*, 2009. ISBN 978-80-260-4045-3, str. 60

- Doc. MUDr. Milan Kozák, PhD.

1/ Jak si autor vysvětluje fenomén „rozevřených nůžek“, kdy po implantaci elektrod signifikantně roste v prvních 6 hodinách troponin, kdežto CKMB progresivně klesá?

2/ Co si autor sliboval od cíle č.3, kdy byla sledována hladina troponinu u pacientů indikovaných k selektivní koronarografii? Tato skupina je nekorektně označena jako pacienti se srdečním onemocněním. Proč nebyl troponin sledován např. u pacientů s kardiostimulátorem, kteří by navíc mohli být zařazeni do podobných skupin dle stimulačních režimů?

Odpovědi na otázky Doc. Kozáka:

1/ Progresivní pokles CKMB (ovšem v rámci ještě normálních hodnot) je nejasným jevem. V práci Nikolaose nebyly zjištěny změny CKMB po implantaci, Sbarouni elevaci připouští. Pokles nedokumentuje nikdo. Vzorky byly zpracovány vždy nativně, můžeme tedy vyloučit systémovou laboratorní chybu, vzorky byly nabírány přibližně ve stejnou denní dobu, nicméně samotný CKMB nepodléhá cirkadiánnímu rytmu. U myokardiálního poškození je lepší měřit CKMB mass (hmotnostní koncentrace), z dnešního pohledu ale okrajový marker, význam má pouze u reinfarktu.

---komentář Doc. Nováka – Fenomén poklesu CKMB v rámci „normálních hodnot“ pravděpodobně nemá žádný klinický význam.

ref.: NIKOLAOU, Nikolaos I., et al. *Marked troponin elevation after implantation of a permanent antibradycardia pacemaker. Hellenic J Cardiol*, 2011, 52.6: 489-492. ISSN 1109-9666.

SBAROUNI, Eftihia, et al. *The Ischemia-Modified Albumin in Relation to Pacemaker and Defibrillator Implantation. Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2008, 31.1: 83-87. ISSN 1540-

2/ Kontrolní soubor byl volen s ohledem na podobnou polymorbiditu souboru pacientů, průměrný věk byl ale o 11 let nižší. Publikované práce (Nikolaou, Sbarouni, Martignani, Altin) dokonce kontrolní soubor neuvádějí, volba kontrolního souboru již implantovaných nemocných by byla vhodnější volbou, prostá kardiostimulace k elevaci troponinu nevede, profil kontrolního souboru by byl vhodnější i věkovým spektrem.

ref.: NIKOLAOU, Nikolaos I., et al. *Marked troponin elevation after implantation of a permanent antibradycardia pacemaker. Hellenic J Cardiol*, 2011, 52.6: 489-492. ISSN 1109-9666.

SBAROUNI, Eftihia, et al. The Ischemia-Modified Albumin in Relation to Pacemaker and Defibrillator Implantation. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2008, 31.1: 83-87. ISSN 1540-

MARTIGNANI, Cristian, et al. Troponin I rise after pacemaker implantation at the time of "universal definition of myocardial infarction". The American journal of cardiology, 2009, 103.8: 1061-1065. ISSN 0002-9149.

ALTIN, Timucin, et al. Effect of transvenous cardiac resynchronization therapy device implantation on cardiac troponin I release. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2007, 30.11: 1356-1362. ISSN 1540-8159.

II. otázky členů komise pro obhajobu:

Doc. MUDr. David Karásek, PhD.

otázka: Liší se hladina troponinu I u nemocných s diabetem a renální insuficiencí po primoimplantaci kardiostimulátoru oproti nemocným bez těchto komorbidit? Dále zda lokální poškození pravé komory kardiostimulační elektrodou může mít vliv na diastolické parametry LK? (Dabetici apriori mívají často diastolickou dysfunkci LK).

odpověď: V našem souboru jsme porovnali hladiny troponinu I po výkonu u nemocných s a bez renální insuficence a rozdíl jsme nezjistili, zvláště nemocné s diabetem a renální insuficiencí jsme nestudovali. Tato skupina by byla pravděpodobně příliš malá pro další analýzu. Lokální poškození pravé komory stimulační elektrodou je příliš malé, než aby způsobilo zhoršení diastolických parametrů komory levé.

Doc. MUDr. Růžena Lábrová, PhD.

otázka: Lišila se hladina troponinu I v průběhu experimentu u nemocných s permanentní či perzistující fibrilací síní oproti paroxysmální fibrilaci síní?

odpověď: Tento fenomén jsme netestovali, pravděpodobně by si vyžádal větší studovaný soubor. Rozdíl by patrný být mohl, lepší by bylo stanovit troponin T.

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

otázka č.1: Jakou cestou probíhá eliminace troponinu?

odpověď: Eliminace probíhá hepatální cestou, skutečně malé fragmenty troponinu mohou být dle některých autorů vylučovány i renálně (s malou molekulovou hmotností), což je jedním z důvodů vyšších hladin troponinů u nemocných s chronickou renální insuficiencí. Ročně totiž i zcela zdravý jedinec odbourá cca 27 mg myokardu s odpovídajícím množstvím troponinu, nemocní s renální insuficiencí nejsou schopni tyto fragmenty vyloučit.

otázka č.2: Může být troponin zvýšen u nemocných s jaterní insuficiencí před plánovanou transplantací?

odpověď: Ano, může, více než snížená exkrece troponinových metabolitů může být důvodem obecně těžce probíhající onemocnění s komplexními důvody elevace troponinu. Např. u nemocných hospitalizovaných na odděleních ICU je výskyt positivity troponinu v séru až 100%. U některých onemocnění je troponin markerem horšího průběhu onemocnění (plicní embolie, sdeční selhání).

Doc.MUDr.Vlastimil Procházka, PhD. (reaguje na předchozí otázku – 2. otázka prof. Ehrmanna)

otázka(komentář): Ano i my na JIP vídáme elevaci troponinu u nemocných v těžkém stavu, často po krvácení z horní části gastrointestinálního traktu.

odpověď: Ano, takový pacient je hypovolemický a hypovolemie je faktorem, která k elevaci troponinu také vede.