



EVROPSKÁ UNIE



evropský  
sociální  
fond v ČR



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

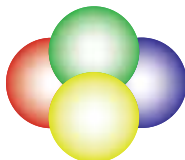


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Kardiologie 3. tisíciletí

Čestmír Číhalík  
Dan Marek  
Jana Petřková  
Tomáš Skála  
David Richter  
Ivana Fellnerová

*Milý čtenáři,  
publikace, kterou držíte v ruce je součástí olomouckého cyklu vzdělávacích materiálů  
vydávaných k projektu Od fyziologie k medicíně – integrace vědy, výzkumu odborného  
vzdělávání a praxe. Projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním  
rozpočtem České republiky.*



## **Od fyziologie k medicíně**

**– integrace vědy, výzkumu odborného vzdělávání a praxe**

**CZ.1.07/2.3.00/09.0219**  
**<http://cit.vfu.cz/fyziolmed>**



**Trvání projektu:**

červen 2009 – květen 2012

**Řešitelská pracoviště:**

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno  
Univerzita Palackého v Olomouci

**Cíl projektu:**

Umožnit nadstandardní vzdělávání v oblasti fyziologie  
a biomedicínských aplikací.



# Projektová etapa 2011 region OLOMOUC



## 7. Téma

### Kardiologie 3. tisíciletí

Doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc. • [cihalikc@seznam.cz](mailto:cihalikc@seznam.cz)

MUDr. Dan Marek, Ph.D. • [dan.marek@fnol.cz](mailto:dan.marek@fnol.cz)

MUDr. Jana Petřková, Ph.D. • [jana.petrkova@fnol.cz](mailto:jana.petrkova@fnol.cz)

MUDr. David Richter • [david.richter.dr@seznam.cz](mailto:david.richter.dr@seznam.cz)

MUDr. Tomáš Skála, Ph.D. • [tomasskala@gmail.com](mailto:tomasskala@gmail.com)

RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D. • [fellneri@hotmail.com](mailto:fellneri@hotmail.com)

#### **Odborní garanti semináře:**

Doc. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC., MBA

MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

#### **Na přípravě publikace se dále podíleli:**

Mgr. Zdeňka Michalíková, Leo Rec

#### **Na organizaci praktické části semináře se dále podíleli:**

MUDr. Marián Fedorco, Ivana Buriánková, Irena Mejstká

#### **Místo konání semináře:**

I. interní klinika – kardiologická, FN v Olomouci, I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
Přírodovědecká fakulta UP v Olomouci, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc

#### **Termíny konání semináře:**

15. listopadu 2011

#### **Autor designu obálky a grafických úprav:**

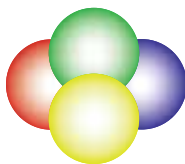
Vlastislav Bič, Katedra zoologie, PřF UP Olomouc

## OBSAH:

1. ÚVOD .....	5
1.1. Projekt od fyziologie k medicíně .....	6
1.2. Projektové diskusní semináře .....	7
1.3. Ohlédnutí za seminářem Laboratorní hematologie .....	8
1.4. Předmluva k tématu kardiologie .....	11
2. KARDIOLOGIE NA POČÁTKU 3. TISÍČILETÍ .....	13
2.1. Elektrická aktivita srdce a její poruchy (Č. Číhalík, I. Fellnerová) .....	14
2.1.1. Elektrický potenciál buněk myokardu .....	14
2.1.2. Záznam elektrických potenciálů buněk srdce .....	17
2.1.3. Normální EKG křivka a čím je fyziologicky ovlivňována .....	19
2.1.4. Od elektřiny k hemodynamice .....	21
2.1.5. Poruchy srdečního rytmu (arytmie) .....	23
2.2. Echokardiografie – moderní zobrazovací technika (D. Marek) .....	32
2.2.1. Základní principy echokardiografie .....	32
2.2.2. Echokardiografické vyšetření pacienta .....	33
2.2.3. Hlavní indikace pro echokardiografii .....	35
2.3. Současnost a budoucnost intervenční kardiologie (D. Richter) .....	42
2.3.1. Úvod .....	42
2.3.2. Koronární intervence .....	42
2.3.3. Nekoronární intervence .....	46
2.3.4. Závěr .....	49
2.4. Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií (T. Skála) .....	49
2.4.1. Mechanická funkce srdce a převodní systém srdeční .....	49
2.4.2. Poruchy rytmu – arytmie .....	50
2.4.3. Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií .....	51
2.5. Perspektivy využití genetiky v kardiologii (J. Petřková) .....	55
2.5.1. Úvod .....	55
2.5.2. Monogenné (mendelovsky) dědičná onemocnění .....	56
2.5.3. Komplexní, polygenní onemocnění .....	57
2.5.4. Farmakogenetika, farmakogenomika - využití v léčbě pacienta .....	57
2.5.5. Závěr .....	59

# 7. téma

## Kardiologie 3. tisíciletí



# 1. ÚVOD

Projekt Od fyziologie k medicíně  
Projektové diskusní semináře  
Ohlédnutí za seminářem Laboratorní hematologie  
Předmluva k tématu kardiologie

OD FYZIOLOGIE K MEDICÍNĚ  
Integrace vědy, výzkumu, odborného vzdělávání a praxe



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

## 1.1. Projekt Od fyziologie k medicíně

Projekt Od fyziologie k medicíně – integrace vědy, výzkumu, vzdělání a praxe je vzdělávací projekt, jehož cílem je nadstandardní vzdělávání v oblasti fyziologie a biomedicínských aplikací (<http://cit.vfu.cz/fyziolmed/>). Vzdělávání je vedeno jak v rovině teoretické (prezentace aktuálních poznatků v kontextu vzájemných souvislostí), tak v rovině praktické (experimentální praxe, metody efektivního zpracování dat, aplikace výsledků výzkumu, exkurze).

### PRO KOHO je projekt určen?

- 1) **Akademické pracovníky VŠ** (školitele VŠ studentů na úrovni Bc., Mgr. a Ph.D.)
  - 2) **Studenty VŠ** (Bc., Mgr. a Ph.D.)
  - 3) **Studenty a pedagogy SŠ** (s hlubším zájmem o fyziologii a medicínu)
- Podmínkou účasti v projektu byla registrace prostřednictvím projektových webových stránek. (registrace byla uzavřena 31.12.2010)

### CO projekt nabízí?

- 1) Odborné vzdělávání formou **diskusních seminářů (viz dále)** se zaměřením na aktuální fyziologicko-lékařskou problematiku a témata oceněná Nobelovými cenami za Fyziologii a medicínu
- 2) **Exkurze** na pracoviště vědy a výzkumu, **aktivní zapojení do experimentů**
- 3) Získání zkušeností s **atraktivní prezentací vlastních výsledků na odborných akcích** (konferencích)
- 4) Seznámení s možnostmi **mezinárodních kontaktů a uplatnění na světovém vědecko-výzkumném fóru**
- 5) Tištěné a interaktivní **publikace** k jednotlivým seminářům



Obr. 1.1. - Časový harmonogram projektu Od fyziologie k medicíně

## 1.2. Projektové diskusní semináře

Jednotlivé semináře probíhají v neformální přátelské atmosféře. Skládají se z **části teoretické** a navazující **části praktické**, kdy mají účastníci možnost uplatnit získané teoretické poznatky přímo v praxi.

První etapa projektových seminářů již úspěšně proběhla v regionu Brno v průběhu roku 2010. Byla garantována Veterinární a farmaceutickou univerzitou v Brně ve spolupráci s Ústavem živočišné fyziologie a genetiky AV ČR a řadou externích spolupracovníků.

V návaznosti na první cyklus projektových seminářů **realizovaných v roce 2010 v regionu Brno, probíhá** druhý cyklus seminářů v regionu Olomouc (únor-prosinec 2011). Podobně jako v brněnské etapě, probíhají olomoucké semináře ve dvou cyklech: **jarním** (4 semináře) a **podzimním** (3 semináře).

Olomoucké semináře jsou zaštiťovány odborníky z Přírodovědecké a Lékařské fakulty Uni-

verzity Palackého ve spolupráci s řadou externích spolupracovníků (vědci, lékaři, pedagogové i pracovníci biomedicínských institucí a provozů).

Všechny projektové materiály vydané pro účastníky k seminářům v regionu Brno, získají v tištěné podobě také účastníci seminářů v regionu Olomouc a naopak. Pro ostatní zájemce jsou materiály v elektronické podobě spolu s dalšími informacemi o projektu k dispozici na projektových webových stránkách: <http://cit.vfu.cz/fyziolmed/>

Časový harmonogram olomouckých seminářů je znázorněn na obrázku 1.2.a,b



### Jaro 2012

Společná závěrečná konference všech účastníků projektu (brněnské i olomoucké skupiny registrovaných)

Obr. 1.2. - Časový harmonogram jarního (a) a podzimního (b) cyklu projektových seminářů v regionu Olomouc



## 1.3. Ohlédnutí za seminářem Laboratorní hematologie

V říjnu 2011 proběhl pod názvem Laboratorní hematologie první seminář podzimního cyklu olomoucké etapy projektových kurzů. Teoretická část, kterou garantoval doc. RNDr. V. Divoký a RNDr. M. Horváthová, byla zaměřena na obecnou a klinickou hematologii. Účastníci kurzu byli seznámeni s různými typy onemocnění krve (dědičné poruchy, onkologická i nezhoubná onemocnění, patologie červené i bílé řady, poruchy srážlivosti krve aj.)



*Obr. 1.3. - Seminář Laboratorní diagnostika  
Titul doprovodné publikace (a); Účastníci kurzu v seminářní místnosti Ústavu biologie LF v Olomouci, při pozorování krevních nátěrů (b); RNDr. M. Horváthová při přípravě sklíček s krevními nátěry různých hematologických chorob (c)*

Praktická část semináře se uskutečnila v laboratořích Hematoonkologické kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci. Účastníci byli rozděleni do menších pracovních skupin, ve kterých absolvovali exkurzi po jednotlivých diagnostických laboratořích kliniky. Od-

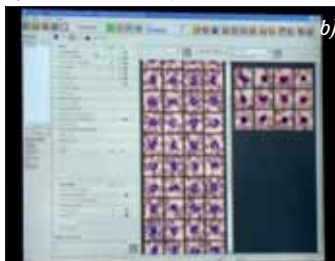
borným lektorem praktické části byla Alena Lapčíková. V průběhu semináře seznámila studenty s organizací, provozem i přístrojovým vybavením pracoviště (*obr. 1.4 a 1.5*).



*Obr. 1.4. - A. Lapčíková představuje studentům přístroj na automatické zhotovování a barvení krevních nátěrů a následnou analýzu krevních vzorků.*



*Obr. 1.5. - A. Lapčíková seznamuje studenty s počítačovým programem archivujícím databázi veškerých diagnostikovaných krevních buněk (a); Program umožňující porovnat každý nový krevní vzorek s buňkami uloženými v databázi (b);*



Účastníci semináře se seznámili s technikou stanovení základních parametrů krevního obrazu i stanovením diferenciálního počtu krevních elementů. Dále se seznámili s obsluhou nátěrového a barvicího automatu pro diferenciální rozpočet periferní krve (*obr. 1.4.*), viděli

vyhodnocování nátěru jak periferní krve, tak kostní dřeně vč. charakteristiky vybraných hematologických onemocnění. V koagulační laboratoři měli studenti možnost vidět techniky zpracování vzorku za účelem stanovení poruch srážlivosti krve (obr. 1.6a). Na závěr se studenti mohli sami pokusit určit druhy krevních onemocnění na typových ukázkách krevních nátěrů (obr. 1.6b).



a)



b)

Obr. 1.6. - Výklad v hemokoagulační laboratoři (a); studenti při samostatném vyhodnocování nátěrů krve a kostní dřeně (b).

## 1.4. Předmluva k tématu kardiologie

Ne náhodou jsme pro závěrečný seminář olomouckého cyklu Od fyziologie k medicíně vybrali téma kardiologie.

Jedná se o problematiku pro studenty velmi atraktivní z mnoha důvodů:

- Kardiovaskulární onemocnění stále patří mezi jednu z hlavních příčin úmrtí ve všech industrializovaných zemích světa a léčba těchto onemocnění si vyžaduje obrovské finanční prostředky.
- Kardiologie je medicínskou oblastí kde se uplatňují stále nové technologie i aplikace nejnovějších poznatků z řady vědních oborů. Uplatnění zde proto mohou nalézt nejen lékaři, ale také absolventi nejrůznějších přírodovědných oborů, jako je např. molekulární biologie, genetika, biochemie, biofyzika aj.
- Olomoucké pracoviště I.interní kliniky - kardiologické patří v České republice ke špičkovým zařízením svého druhu, které zachraňuje spousty životů a pomáhá mnohým pacientům v návratu do plnohodnotného života.

Tato práce volně navazuje nejen na úspěšnou projektovou publikaci Urgentní medicína (ISBN 978-80-244-2725-6), ale také např. na originální projekt Přírodovědecké fakulty UPOL, Srdce srdcí ([www.srdcesrdci.upol.cz](http://www.srdcesrdci.upol.cz) - *obr. 1.7.*). Ten představuje zcela unikátní vzdělávací akci nejen v rámci ČR. Popularizace kardiologické problematiky tak získává v Olomouci velmi dobrou tradici; Projektový tým je přesvědčen, že šíření vědomostí v dané problematice je významným faktorem, jež může pomoci v prevenci a zvyšování osobní zodpovědnosti za vlastní zdraví každého nás.

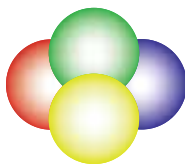


**Obr. 1.7. - Projekt Srdce srdcí.** Unikátní akce Přírodovědecké fakulty UP OL, kdy stovky studentů olomouckých ZŠ, SŠ a UP vytvořili 25.6.2009 na olomouckém Horním nám. tepající model srdce (a); logo projektu (b) - autor a hl. organizátor projektu I. Fellnerová



## 7. téma

### Kardiologie 3. tisíciletí



# 2. KARDIOLOGIE NA POČÁTKU 3. TISÍCLETÍ

Elektrická aktivita srdce a její poruchy  
Echokardiografie – moderní zobrazovací technika  
Současnost a budoucnost intervenční kardiologie  
Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií  
Perspektivy využití genetiky v kardiologii

OD FYZIOLOGIE K MEDICÍNĚ  
Integrace vědy, výzkumu, odborného vzdělávání a praxe



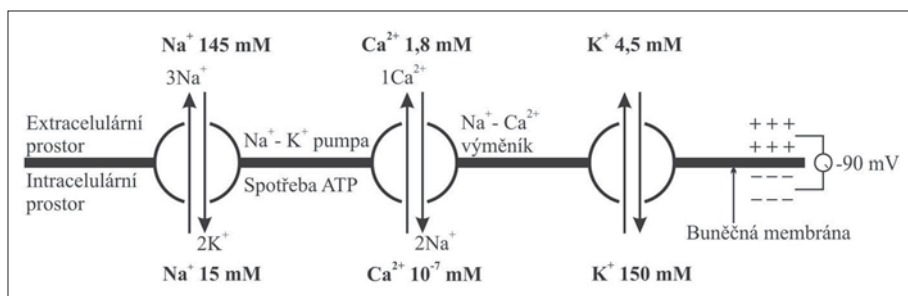
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

## 2.1. Elektrická aktivita srdce a její poruchy

(Čestmír Číhalík, Ivana Fellnerová)

### 2.1.1. Elektrický potenciál buněk myokardu

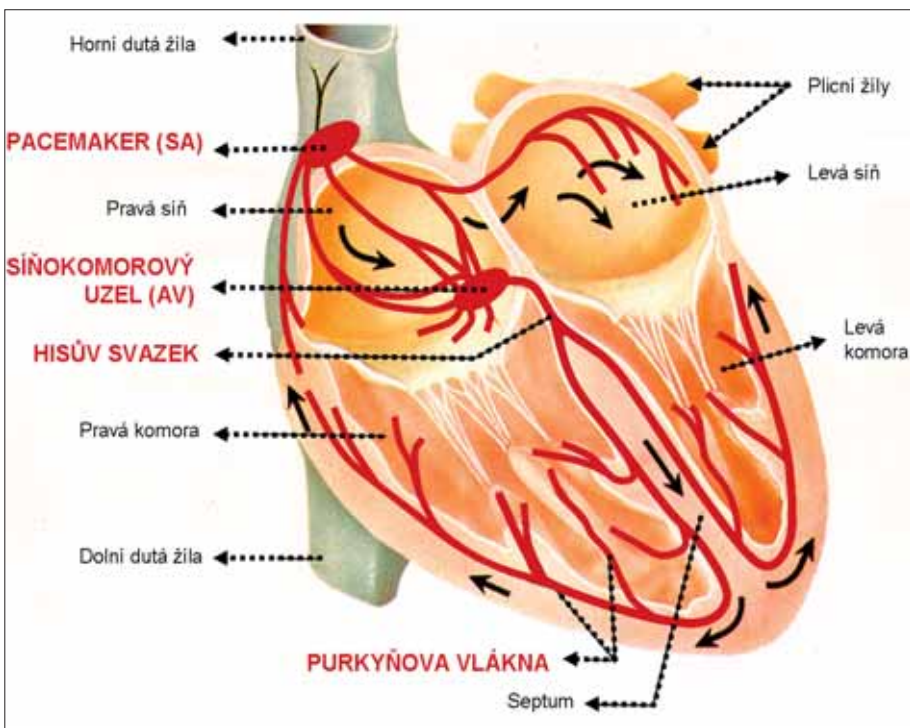
Cytoplazmatická membrána buněk vzrušivých tkání představuje velmi důležitou strukturu nejen z pohledu anatomického ohraničení buňky vůči svému okolí. Různý stupeň permeability membrán vůči okolním roztokům a koloidům umožňuje ve svém důsledku nerovnoměrnou distribuci elektricky nabitých částic mezi vnějším a vnitřním povrchem membrány. Na povrchu buňky tak vzniká měřitelné elektrické napětí. Hlavními nositeli elektrických nábojů u buněk myokardu jsou ionty sodíku, vápníků a draslíku (*obr. 2.1.*). Ionty, které se přímo účastní tvorby elektrického napětí na membráně jsou neustále transportovány přes membránu proti jejich koncentračnímu spádu. Prostupují zvláštními kanály, specifickými pro jednotlivé ionty. Základním mechanismem iontové výměny je aktivní sodíko-draslíková pumpa, udržující koncentrační rozdíl iontů sodíku a draslíku: Koncentrace  $\text{Na}^+$  je v klidovém stavu vně buňky vysoká (154 mM), zatímco uvnitř buňky je udržována na nízkých hodnotách (15 mM);  $\text{Na}^+$  je tedy dominantním extracelulárním kationtem. Naopak  $\text{K}^+$  je dominantním intracelulárním kationtem – vnitřní koncentrace draslíkových iontů je udržována na hodnotě 150mM, zatímco koncentrace  $\text{K}^+$  na vnější straně membrány je 4,5mM. Vzniká klidová rovnováha, tzv. **klidový potenciál buňky**. Proces udržení nerovnoměrné distribuce iontů na membráně je energeticky náročný a tedy závislý na ATP.



*Obr. 2.1. - Schematické znázornění iontových poměrů na membráně*

Z hlediska vzniku a vedení elektrického vzruchu rozlišujeme v srdeční tkáni dva typy buněk:

- Autorytmické (rytmogenní) buňky, které tvoří tzv. převodní systém srdce (*obr. 2.2.*). Tyto buňky dokáží samovolně generovat a šířit elektrický signál a tím iniciovat srdeční kontrakci. Schopnost automaticky generovat akční potenciál je umožněna výskytem a kombinací speciálních iontových kanálů na membránách buněk převodního systému (primárně v pacemakeru a AV uzlu)-*obr. 2.3.a.*
- Buňky pracovního myokardu, které jsou zodpovědné za postupnou kontrakci stěn srdečních dutin a tím za neustálou cirkulaci krve a její plynulou distribuci v těle (viz projektová publikace Urgentní medicína, ISBN 978-80-244-2725-6)



Obr. 2.2. - Převodní systém srdce: Červeně znázorněny jednotlivé složky převodního systému, černé šipky ukazují směr šíření elektrického signálu srdeční tkání

### Akční potenciál autorytmických buněk

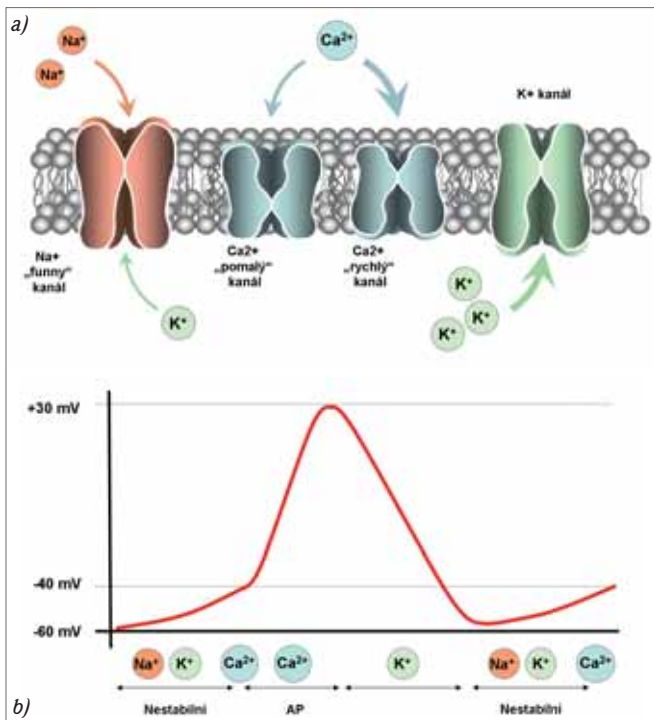
Autorytmické buňky mají „klidový“<sup>1</sup> potenciál  $-60\text{mV}$ . Membrána buněk převodního systému srdce obsahuje unikátní kombinaci transportních membránových proteinů (kanálů a přenašečů), které umožňují samovolný vznik akčního potenciálu (AP) bez nutného vnějšího impulsu (obr. 2.3.a). Přítomnost nestandardních pomalých  $\text{Na}^+$  kanálů<sup>2</sup>, propouštějících sodíkové ionty do buňky pouze v intervalu mezi  $-60$  a  $-40$  mV je příčinou vzniku tzv. nestabilního pacemakerového potenciálu. Ten plynule pomalu mění „klidový“ potenciál autorytmické buňky směrem ke kritické prahové hodnotě, kdy se otvírají rychlé vápenaté kanály a vtok  $\text{Ca}^{2+}$  iniciuje vznik AP. Fáze depolarizace membrány je vystřídána fází repolarizace, kdy se po uzavření  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů otvírají rychlé draselné kanály a únik  $\text{K}^+$  z buňky obnoví původní rozložení nábojů na membráně<sup>3</sup> - Obr. 2.3.b

<sup>1</sup> ve skutečnosti nemá, na rozdíl od ostatních buněk nikdy konstantní hodnotu

<sup>2</sup> i když vtok  $\text{Na}^+$  převažuje, propouští současně také  $\text{K}^+$ ; vzhledem k netypickým vlastnostem jsou tyto kanály označovány také jako „funny“, „leaking“ nebo „invariant“ channels

<sup>3</sup> Silverthorn D.U. (2010): Human physiology, an integrated approach, 5th ed.





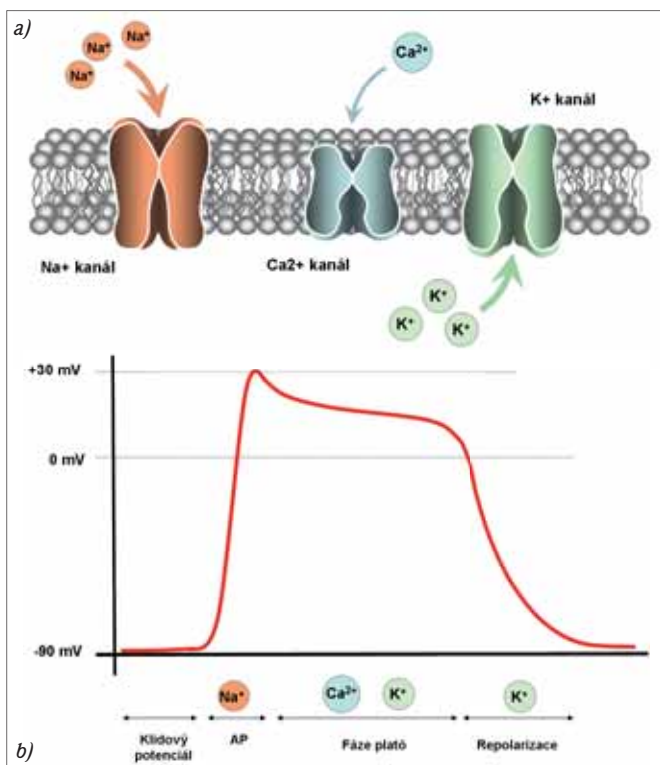
Obr. 2.3. - Elektricky řízené iontové kanály na membráně autorytmických buněk. Na<sup>+</sup> kanály jsou spolu s pomalými Ca<sup>2+</sup> zodpovědné za pomalý vzestup nestabilního pacemakerového potenciálu. Rychlé Ca<sup>2+</sup> kanály zodpovídají za depolarizaci autorytmických

buněk a K<sup>+</sup> kanály zodpovídají za jejich repolarizaci (a); Křivka AP autorytmické buňky s vyznačením aktivity jednotlivých kanálů v průběhu fázi akčního potenciálu (b)

## Akční potenciál buněk pracovního myokardu

Buňky pracovního myokardu mají hodnotu klidového potenciálu -90mV. K dosažení prahové hodnoty a iniciaci AP je u nich třeba narušení klidové rovnováhy na membráně vnějším impulzem<sup>4</sup>. Ten u buněk pracovního myokardu přichází prostřednictvím „gap junction“ interkalárních disků. Za průběh depolarizace jsou u buněk pracovního myokardu zodpovědné klasické Na<sup>+</sup> kanály, které umožní rychlý transport Na<sup>+</sup> iontů do buňky a tím ji depolarizují. Po dosažení hodnoty +30mV se Na<sup>+</sup> kanály uzavírají a otvírají se K<sup>+</sup> kanály standardně zodpovědné za depolarizaci membrány. Souběžně s draselnými kanály jsou však v intervalu +30-0mV otevřeny také Ca<sup>2+</sup> kanály propouštějící vápenaté ionty do buňky a tím po určitou dobu brzdící pokles membránového potenciálu - nastává fáze „plato“, která chrání buňku před sumací AP. Odlišný mechanismus generace a průběh AP u buněk pracovního myokardu je dán odlišným spektrem transportních membránových proteinů (obr. 2.4.a, b).

<sup>4</sup> primárně přicházejícím z autorytmických buněk resp. již excitovaných sousedních buněk pracovního myokardu



*Obr. 2.4. - Elektricky řízené iontové kanály na membráně buněk pracovního myokardu: Na<sup>+</sup> kanály zodpovídají za depolarizaci autorytmických buněk a K<sup>+</sup> kanály zodpovídají za jejich repolarizaci. Ca<sup>2+</sup> kanály brzdí počátek depolarizace a udržují membránu ve fázi*

*plató (a); Křivka AP u buněk pracovního myokardu s vyznačením aktivity jednotlivých kanálů v průběhu fázi akčního potenciálu (b)*

Buňky myokardu jsou vzájemně propojeny tzv. gap junction (otevřená mezibuněčná spojení) které jsou součástí interkalárních disků. Tím vzniká tzv. syncium (soubunní), ve kterém mohou ionty volně procházet ve směru koncentračního spádu z jedné buňky do druhé. Elektrický signál vzniklý v autorytmických buňkách pacemakeru je tak za fyziologických podmínek rychle šířen prostřednictvím převodního systému srdce k buňkám pracovního myokardu.

## 2.1.2. Záznam elektrických potenciálů buněk srdce

Praktické snímání sumačního akčního potenciálu z povrchu těla umožnil v druhé polovině 19. století Lippmannem sestrojený elektrometr. Za zakladatele současné elektrokardiografie je však pokládán holandský vědec Willem Einthoven, který v roce 1906 publikoval první záznamy EKG křivky člověka získané strunovým galvanometrem. Dobové obrázky ukazují, že pacient měl při snímání EKG záznamu ponořeny končetiny do iontových roztoků a odtud byl pak potenciál registrován (*obr. 2.5*).



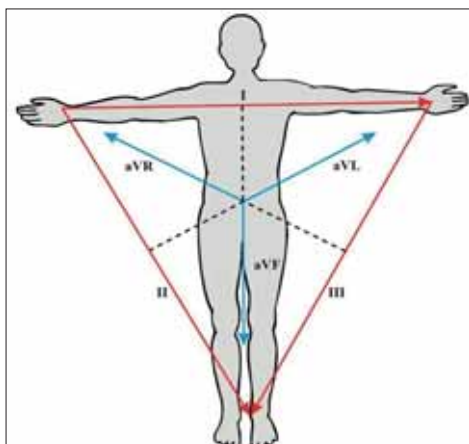
a)



b)

**Obr. 2.5. - Počátky měření elektrické aktivity srdce:** holandský vědec Willem Einthoven (1860-1927) – a, technická stránka prvních přístrojů zaznamenávajících EKG (b)

Původní Einthovenovo zapojení elektrod bylo bipolární, kdy snímal potenciální rozdíl mezi dvěma místy na těle. Nejprve spojil zápěstí pravé a levé ruky a tento svod nese označení římského písmene I. Dalším zvoleným bodem byl pak kotník levé nohy. Spojením pravé ruky a levé nohy byl získán svod II a konečně spojením levé ruky a levé nohy byl získán svod III. Pravá dolní končetina slouží k připojení indifferenční elektrody. Tyto svody je nutno chápat jako vektory, které mají nejen svou velikost, ale také směr, který je nutno respektovat (směr každého vektoru je označen šipkou). Svod I je tedy potenciální rozdíl mezi pravou a levou rukou, svod II mezi pravou rukou a levou nohou a svod III mezi levou rukou a levou nohou. (obr. 2.6.).



**Obr. 2.6. - Einthovenův trojúhelník:** Bipolární končetinové svody tvoří rovnostranný trojúhelník, zvaný Einthovenův, na schématu vyznačen červeně. Modře jsou vyznačeny Goldbergovy unipolární svody aVR, aVL a aVF

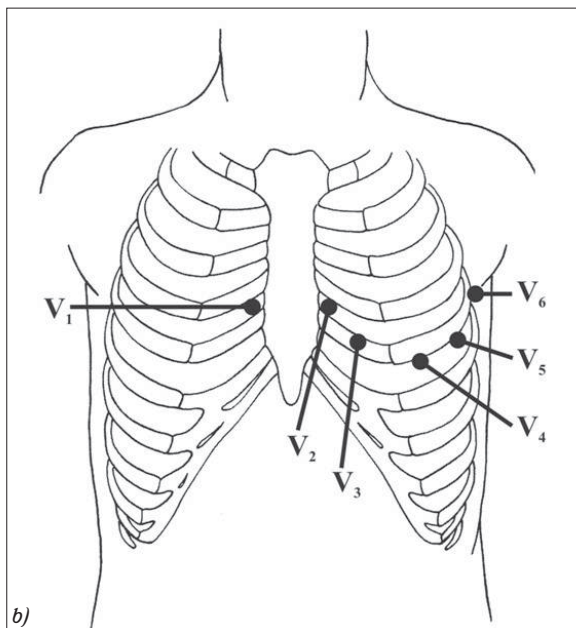
V roce 1934 zavedl Wilson unipolární snímání potenciálů z původních Einthovenových bodů. Unipolární svody (R-right, L-left, F-foot) představují rozdíl mezi potenciálem na příslušné končetině a „nulovým“ potenciálem na indifferenční elektrodě. Tyto svody vycházejí ze středu trojúhelníku a jejich vektor směřuje k příslušné končetině. Další Goldbergerovou technikou modifikací snímání z roku 1942 se zlepšila kvalita záznamu a unipolární končetinové svody získaly dnešní označení aVR, aVL a aVF, na **obr. 2.6.** jsou vyznačeny modře.

V horizontální rovině zapojil Wilson na přesně definovaná místa 6 unipolárních hrudních svodů, které jsou označeny jako V1 – V6. Jejich vektory směřují k elektrodám na povrchu těla (**obr. 2.7.**).

Dnešní podoba EKG křivky je tak standardně 12ti svodová, kdy bipolární svody I, II, III a unipolární svody aVR, aVL, aVF označujeme jako svody končetinové a unipolární svody V1-V6 jako svody hrudní.



**Obr. 2.7.** - Frank Norman Wilson (1890 – 1952)- (a), Wilsonovy unipolární hrudní svody V1-V6 (b)

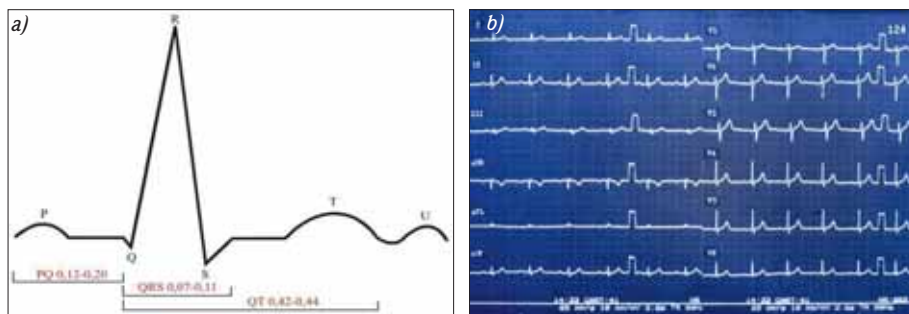


### 2.1.3. Normální EKG křivka a čím je fyziologicky ovlivňována

Výsledným obrazem srdečních potenciálů snímaných z povrchu těla je EKG křivka. Depolarizace síní odpovídá vlně P, obrazem depolarizace komor je QRS komplex. Zpětný, tedy repolarizační děj probíhající na síni se na EKG křivce nezobrazuje, repolarizace komor je charakterizována vlnou T, pokud je přítomna i pozdní repolarizace, manifestuje se jako vlna U.

Na EKG křivce měříme některé důležité časové intervaly. Vycházíme ze zavedených standardů, kdy se papír v průběhu zápisu křivky posouvá rychlostí 25mm/s. Papír má milimetrový rastr, takže 1mm při této rychlosti posunu papíru reprezentuje 0,04s. Interval P-Q představuje dobu vedení vzruchu mezi síněmi a komorami, jeho norma je 0,12 -0,20s. Normální

doba trvání QRS komplexu (tedy jeho šířka) nepřesahuje 0,11s. V některých případech je nutno změřit i celkové trvání doby elektrické systoly, t.j. interval Q-T, který je za normálních okolností u mužů do 0,42s a u žen do 0,44s. Tento interval bývá ještě někdy korigován na příslušnou frekvenci (Q-Tc). **Obr. 2.8.**



**Obr. 2.8.** - Křivka EKG – výsledný obraz AP srdečních buněk snímány na povrchu těla (a); Zápis elektrické aktivity srdce 12ti svodovým EKG (b) - 6 křivek v levé polovině představuje záznam z končetinových svodů (I,II, III, aVR, aVL, aVF) a 6 křivek v pravé polovině představuje záznam z unipolárních hrudních svodů (V1-V6) .

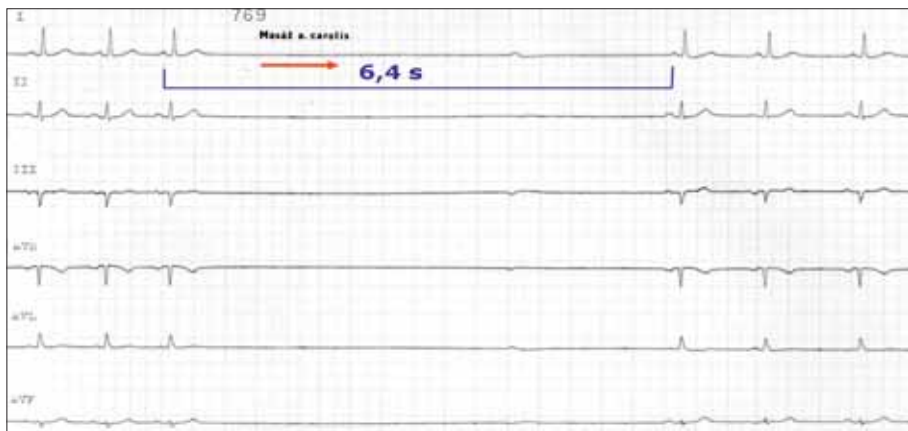
Normálním srdečním rytmem je sinusový rytmus. Jednotlivé impulzy vznikají v rytmogenních buňkách SA uzlu a výše popsaným způsobem se šíří postupně po celém srdci. Můžeme říci, že sinusový rytmus je takový rytmus, kdy na EKG křivce každému QRS komplexu předchází vždy ve stejné vzdálenosti vždy stejná vlna P. Rytmogenní buňky jsou sice autonomní a jsou schopny spontánně vytvářet jednotlivé impulzy, nicméně centrální nervový systém má možnost tepovou frekvenci ovlivňovat cestou vegetativního nervového systému. Sympatikus zvyšuje strmost fáze 4 (zpět k obr. 2) a tím urychluje srdeční frekvenci, parasympatikus naopak snižuje strmost fáze 4 a srdeční frekvenci zpomaluje. V běžném životě je organismus trvale pod střídajícím se vlivem sympatiku a parasympatiku a tak kolísání srdeční frekvence



**Obr. 2.9.** - **Vegetativně podmíněná respirační sinusová arytmie:** Červenou šipkou je znázorněn interval zrychlené tepové frekvence při nádechu, zelenou šipkou interval zpomalené tepové frekvence při výdechu.

je zcela fyziologickou reakcí. Typickou ukázkou fyziologické nepravidelnosti sinusového rytmu je respirační sinusová arytmie. Při nádechu se dráždí sympatikus a tepová frekvence se urychluje, při výdechu je naopak drážděn parasympatikus a tepová frekvence se zpomaluje. Na dlouhém EKG záznamu tak můžeme pozorovat cyklické zvyšování a zpomalování tepové frekvence v závislosti na dýchání.

Vlákna vegetativního nervového systému se z mozku dostávají až k srdci nikoliv přímočaře, ale jsou v některých místech přepojována. Tato místa nazýváme nervová ganglia. Jedno z nich, glomus caroticum, je lokalizováno ve větvení karotické arterie na boční stěně krku a je přístupno hmatu. Tlakem na místo větvení krkavice toto parasympatické ganglion podráždíme a vyvoláme tak reakci, kdy se srdeční frekvence prudce zpomalí. V extrémních patologických případech může dojít až k několikvteřinové srdeční zástavě spojené s bezvědomím (*obr. 2.10.*).



*Obr. 2.10. - Masáž karotického sinu: EKG záznam ukazuje více než 6ti vteřinovou pauzu, která vznikla jako důsledek masáže oblasti větvení karotické arterie vpravo.*

## 2.1.4. Od elektřiny k hemodynamice

Základní biologické děje živého organismu jsou závislé na utilizaci kyslíku ve tkáních. U vyšších živočichů je tento kyslík do tkání dopravován na nosiči- hemoglobinu červených krvinek, kdy cirkulaci těchto krvinek mezi plicemi a tkáněmi zajišťuje kardiovaskulární systém. Ústředním orgánem kardiovaskulárního systému je čtyřdutinové srdce, fungující jako pumpa. Průtok krve v srdci je oddělen tak, že krev saturovaná kyslíkem z plic se dostává cestou levostranných srdečních oddílů do velkého oběhu ke tkáním a naopak desaturovaná krev z tkání je pravostrannými srdečními oddíly dopravována malým oběhem do plic a po opětovném okysličení zpět do levostranných srdečních oddílů. Oba oběhové systémy jsou od sebe dokonale odděleny a okysličená s desaturovanou krví se nemísí.

Celý tento systém funguje autonomně díky automatické srdeční činnosti tak, že kontrakce srdečních síní a komor jsou přesně koordinovány. Každý jednotlivý tah je maximálně efektivní díky vzájemné provázanosti elektrické a mechanické činnosti srdeční.

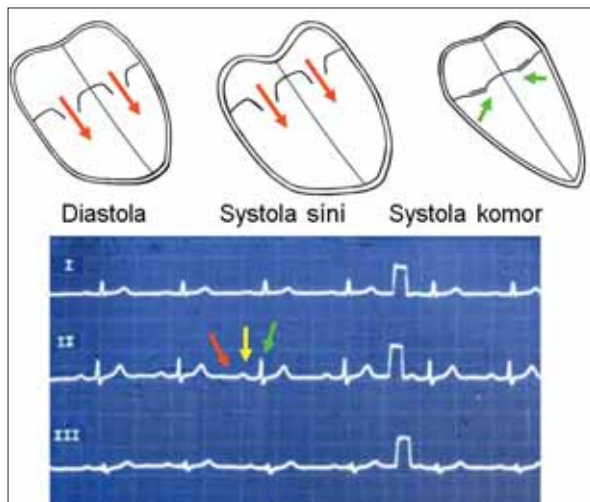
Britský fyziolog E. H. Starling (1866 – 1927) na přelomu 19. a 20. století studoval mechanismus stahu svalových vláken a experimentálně dokázal závislost stahu svalového vlákna na jeho předpětí.

Formuloval zákon, dle kterého je **síla stahu svalového vlákna přímo úměrná jeho předchozímu pasivnímu rozepětí**. V praxi to znamená, že svalová kontrakce se až do určité hranice zvyšuje se zvyšujícím se předpětím tohoto vlákna.

Tento zákon plně využívá i pracující myokard. Srdce je možné si zjednodušeně představit jako cirkulární vlákno kolem srdečních dutin, které je předpínáno tlakem tekutiny (krve) uvnitř v srdečních dutinách.

V době mezi dvěma srdečními stahy jsou síně i komory v diastole. Svalová vlákna jsou povolena a krev dle tlakového spádu přitéká z velkého oběhu do pravé síně, z malého oběhu do levé síně a dále volně přes otevřené cípate chlopně do pravé a levé komory. Na EKG v tuto dobu registrujeme izoelektrickou linii (rovný úsek před vlnou P). Na konci diastoly, kdy jsou již srdeční komory naplněny krví vzniká nový elektrický impuls v sinoatriálním uzlu pro další stah a jeho šíření po síních vytváří na EKG vlnu P. Vyvolává se tak kontrakce, čili systola síní. Komory jsou však v této době na konci diastoly již plné a vzhledem ke známé nestlačitelnosti kapalin může kontrakce síní dopravit ještě další krev do komor pouze za předpokladu, že svalovina těchto komor se ještě narůstajícím tlakem zevnitř poněkud protáhne. Toto protažení vyžaduje určitý optimální čas, který odpovídá normální době převodu vzruchu ze síní na komory atrioventrikulárním uzlem (interval P-Q 0,12-0,20s). Poté se elektrický vzruch již rychle dostává Hisovým svazkem a Tawarovými raménky na Purkyňova vlákna až k srdeční svalovině. Na EKG proběhne QRS komplex, který vyvolá mohutnou kontrakci svalových vláken srdečních komor, tedy systolu komor s maximálním využitím Starlingova zákona. Krev je tak vypuzena ze srdečních komor do oběhu (*obr. 2.11.*)

Jakékoliv narušení sekvence stahu síní a komor, tedy z pohledu EKG narušení vztahu mezi vlnou P a QRS komplexem vede k narušení Starlingova zákona a k následnému snížení síly srdeční kontrakce. Všechny arytmie tak vedou k poklesu výsledné efektivity činnosti srdce.



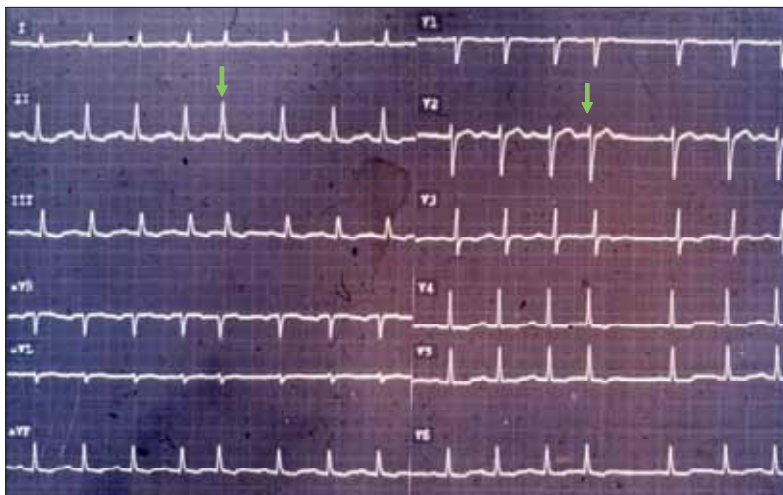
**Obr.2. 11. - Vztah elektrické a mechanické činnosti srdce:** V době mezi dvěma srdečními stahy jsou síně i komory v diastole. Na EKG v tuto dobu registrujeme izoelektrickou linii (červená šipka). Na konci diastoly, kdy jsou již srdeční komory naplněny krví vzniká nový elektrický impuls v sinoatriálním uzlu pro další stah a jeho šíření po síních vytváří na EKG vlnu P (žlutá šipka.) Vyvolává se tak kontrakce, čili systola síní. Následuje převod vzruchu ze síní na komory atrioventrikulárním uzlem (interval P-Q 0,12-0,20s). Poté elektrický vzruch již rychle pokračuje Hisovým svazkem a Tawarovými raménky na Purkyňova vlákna až k srdeční svalovině. Na EKG proběhne QRS komplex (zelená šipka).

## 2.1.5. Poruchy srdečního rytmu (arytmie)

Poruchy srdečního rytmu nazýváme obecně arytmie. V oblasti síní vznikají arytmie síňové, v oblasti komor jsou to pak arytmie komorové. Na EKG jsou síňové arytmie charakterizované štíhlým, morfologicky nezměněným QRS komplexem, který je tvarově shodný s QRS komplexem sinusových stahů.

### ***Arytmie vznikající v oblasti síní***

Předčasný stah narušující stávající sinusový rytmus se nazývá **extrasystola** (obr. 2.12). Může vzniknout na kterémkoliv místě v síních. K charakteristice síňové extrasystoly pak mimo její předčasnost patří i to, že je předcházena vlnou P, byť vždy aberantní<sup>5</sup>, jiného tvaru než je vlna P u sinusových stahů. Tento odlišný tvar vlny P je dán tím, že se vzruch po síních šíří vektorově po jiné dráze (v závislosti na konkrétní lokalizaci místa, kde tento vzruch vznikl), než jak se šíří normální stah vzniklý v sinoatriálním uzlu.



Obr. 2.12. - Síňová extrasystola (vyznačeno zelenou šipkou)

V některých případech se ve svalovině síní vytváří podmínky pro **kroužení vzruchu stále dokola** po určité funkční dráze. Říkáme tomu reentry fenomén, tedy fenomén návratného vzruchu. Typickým příkladem takto vzniklé arytmie je **flutter síní** (obr. 2.13), kdy vzruch krouží po síních pravidelnou frekvencí 300/min. Místo vln P se tak objevují flutterové vlny F, nejlépe patrné ve svodech II, III a aVF. Odpověď komor může být pravidelná či nepravidelná v závislosti na tom, jak funguje atrioventrikulární uzel a v jakém poměru tuto rychlou síňovou frekvenci filtruje a převádí dále na komory.

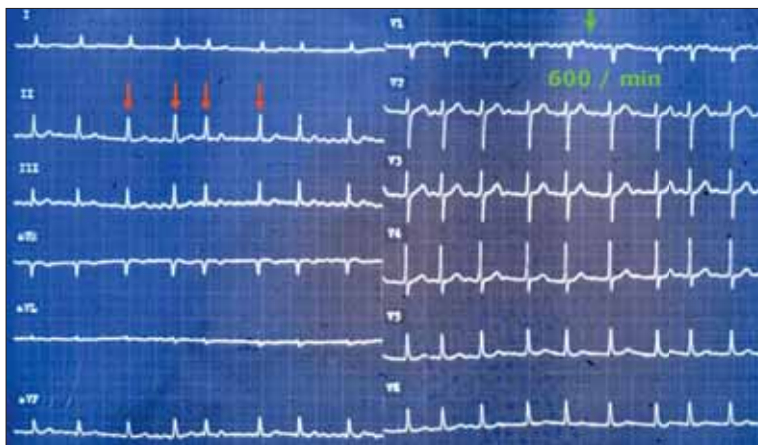
<sup>5</sup> odchýlený, neodpovídající normě





Obr.2.13. - **Flutter síní** (vyznačeno zelenými šipkami)

Jednou ze závažných a v naší populaci častou arytmií je **fibrilace síní** (obr. 2.14). Na rozdíl od flutteru síní kroužícího po jedné konkrétní dráze je v síních přítomno více arytmiických okruhů, po kterých jednotlivé srdeční vzruchy chaoticky krouží o frekvenci kolem 600/min. Komorová odpověď opět závisí na převodní kapacitě atrioventrikulárního uzlu, který tuto rychlou frekvenci účinně filtruje a k charakteristickým rysům fibrilace síní patří nepravidelnost komorové odpovědi. V průběhu fibrilace síní se síně nestahují, pouze se hemodynamicky neúčinně chvějí. Jedním z důsledků (mimo ztrátu možnosti využívat Starlingův zákon) je stagnace krve v některých částech síní s možností vzniku trombózy a následné embolizace těchto trombů do krevního oběhu se všemi důsledky pro orgán, jehož přírodní arterie je tímto embolem uzavřena.



Obr. 2.14. - **Fibrilace síní**. Na EKG záznamu můžeme pozorovat místo P vln jen jemné rozvlňení izoelektrické linie fibrilárními vlnkami f, nejlépe zřetelnými obvykle ve svodu V1 (vyznačeno zeleně).

## Arytmie vznikající v oblasti komor

Komorové arytmie jsou obecně významně závažnější, než arytmie síňové. Je to dáno tím, že atrioventrikulární uzel mezi síněmi a komorami filtruje rychlé síňové rytmy a umožňuje tak relativně přijatelnou frekvenci komor. Vznikají-li však poruchy rytmu v komorách mají tyto arytmie již přímý hemodynamický dopad.

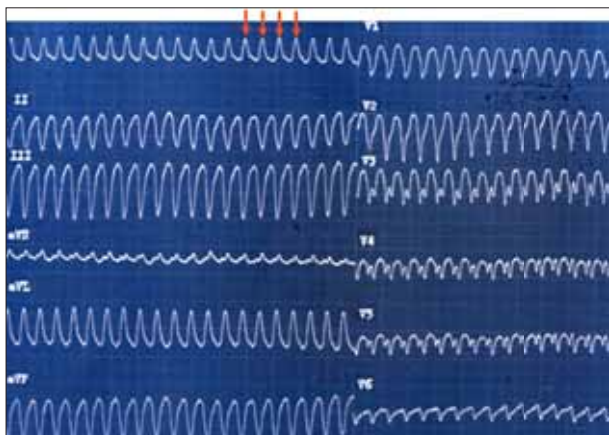


*Obr.2.15. - Komorová extrasystola. Na EKG je komplex QRS širší a tvarově se obvykle nápadně odlišuje od sinusových stahů (vyznačeno červenými šipkami)*

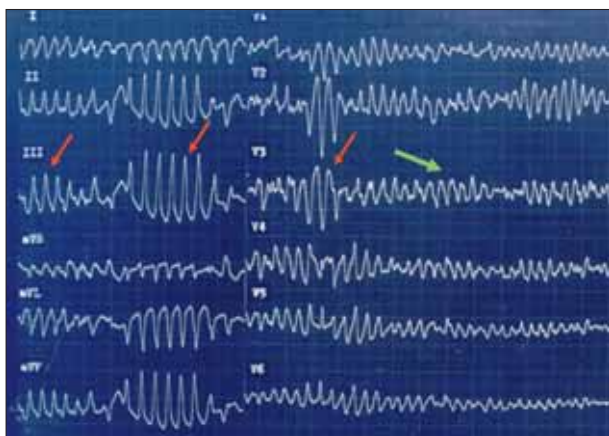
Vznikne-li vzruch předčasně v nějakém ektopickém<sup>6</sup> ložisku lokalizovaném v oblasti komor, hovoříme o **komorové extrasystole** (*obr. 2.15.*). Podobně jako u síňových extrasystol jde vždy o vzruch předčasný, narušující frekvenci probíhajícího sinusového rytmu. Na rozdíl od síňové extrasystoly však komorové extrasystole nikdy nepředchází žádná vlna P. QRS komplex je širší a tvarově se obvykle nápadně odlišuje od sinusových stahů. Je to dáno tím, že tato extrasystola vzniká někde ve svalovině na periférii komor, daleko od vláken převodního srdečního systému a je vedena svalovými vlákny, kde je vedení pomalejší.

Jednou z obávaných arytmií je **komorová tachykardie** (*obr. 2.16.*). Vzniká obvykle jako komplikace po infarktu myokardu. Reentrální okruh bývá složitý a jsou do něj zavzaty svalové struktury komory s různým stupněm ischemického postižení. Pokud by se nám podařilo registrovat i síňovou aktivitu zjistíme, že rychlá komorová aktivita nemá žádný vztah k aktivaci síní, která probíhá standardně ze sinoatriálního uzlu. Hovoříme o síňokomorové disociaci a průkaz této disociace je jedním ze základních diagnostických znaků komorové tachykardie. Komorová tachykardie vede obvykle k prudkému poklesu krevního tlaku, poklesu srdeční výkonnosti a často k bezvědomí.

<sup>6</sup> uložení mimo obvyklé místo



**Obr. 2.16. - Komorová tachykardie.** Na EKG je komorová tachykardie charakterizována rychlým sledem širokých QRS komplexů. (vyznačeno červenými šipkami)



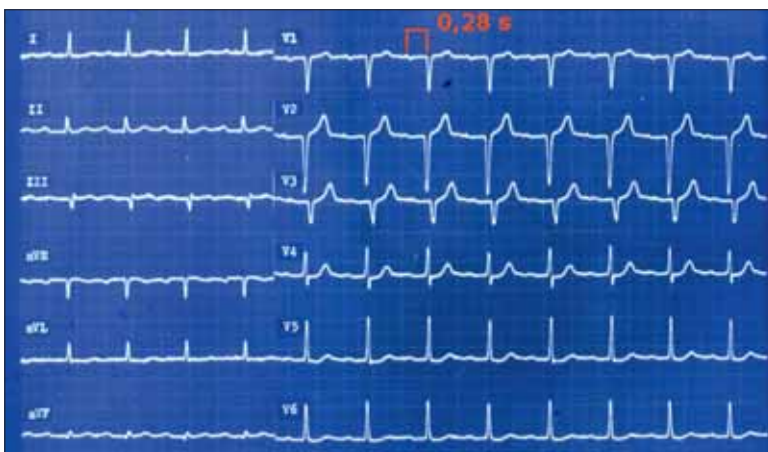
**Obr. 2.17. - Torsade de pointes.** Na EKG je obraz rychlých sledů QRS komplexů, které mění svou morfologii do formy střídajících se vřeten (cyklicky se mění jejich osa)- vyznačeno červenými šipkami. Následuje jen chaotické a hemodynamicky zcela neúčinné chvění komor charakterizované bizarními a postupně se rozšiřujícími a oplošťujícími QRS komplexy. (vyznačeno zelenou šipkou)

Polymorfní **komorová tachykardie typu torsade de pointes (obr. 2.17.)** je nejzávažnější komorová tachykardie vedoucí rychle k bezvědomí a bez lékařského zásahu je vysoké riziko jejího přechodu do fibrilace komor, což se rovná klinické smrti pacienta.

Etiologicky mohou takto končit některé vrozené syndromy spojené s prodloužením Q-T intervalu (viz dále).

### **Poruchy vedení mezi síněmi a komorami**

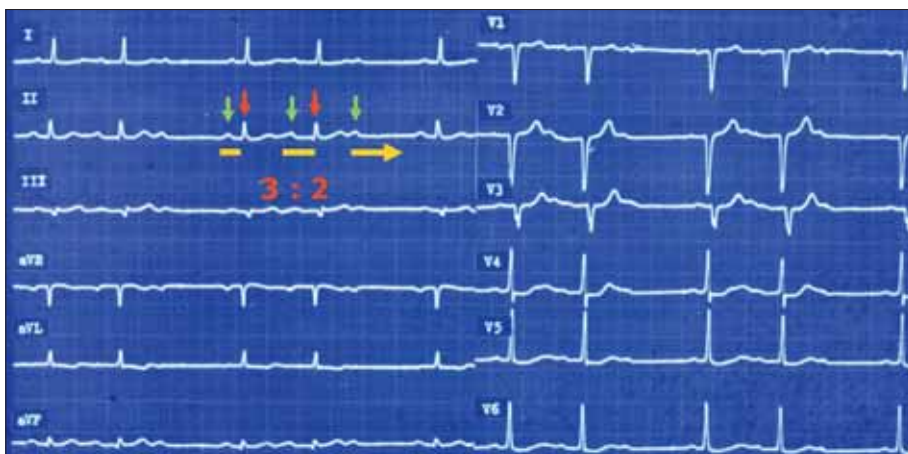
Atrioventrikulární uzel tvoří velmi důležitou křižovatku mezi síněmi a komorami. Za normálních okolností je to jediné elektrofyziologické spojení síní a komor. V předchozích kapitolách byla zdůrazněna jeho funkce filtru pro rychlé síňové arytmie, což má ochranný vliv na frekvenci srdečních komor. Na druhé straně však může dojít k zhoršení jeho funkce natolik, že přestane převádět i vzruchy s normální frekvencí. Tato situace se obecně nazývá **atrioventrikulární blokáda** a v principu můžeme rozlišovat 3 stupně této blokády (obr. 2.18.-2.20.).



Obr. 2.18. - AV blok I. stupně. Na EKG projevuje prodloužením P-Q intervalu nad normu, tedy nad 0,20s. Každý sinusový impuls je na komory byl se zpožděním přiveden, takže poměr počtu vln P a počtu QRS komplexů zůstává 1:1.

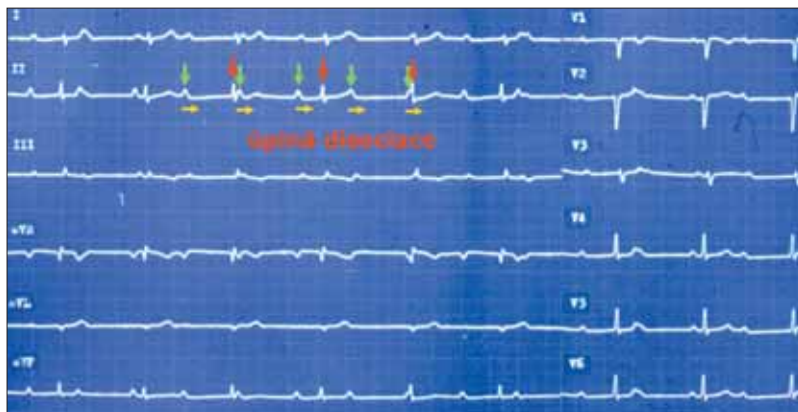
**Atrioventrikulární blokáda I. stupně**, pokud P-Q interval není extrémně dlouhý a neinterferuje tak se Starlingovým zákonem, není závažná a není třeba ji léčit.

**Atrioventrikulární blokáda II. stupně** se manifestuje v několika podtypech. Nejčastější je forma tzv. Wenckebachových period (*obr. 2.19.*). S každým následujícím stahem se vedení v atrioventrikulárním uzlu více a více zhoršuje, P-Q interval se postupně prodlužuje až poslední vlna P v každé periodě se na komory nepřevádí, tedy nenásleduje po ní QRS komplex. Tento děj se cyklicky opakuje a vznikají tak typické periody charakterizované obecným vzorcem  $n:(n-1)$ . V každé periodě je o jednu P vlnu více, než je QRS komplexů.



Obr. 2.19. - AV blok II. stupně. Wenckebachovy periody 3:2.

**Atrioventrikulární blokáda třetího stupně (obr. 2.20.)** vzniká v důsledku úplného přerušení vedení mezi síněmi a komorami. Dochází ke zvláštní situaci, kdy síně řízené sinoatriálním uzlem tepou svou sinusovou frekvencí, žádný vzruch se však na komory nepřevádí. Komory tepou nezávisle svou vlastní pomalou frekvencí aktivovanou z terciálních center v periférii komor. Výsledkem je síňokomorová disociace a bradykardie. Tento stav může být potenciálně nebezpečný tím, že komorová frekvence řízená nestabilním terciálním centrem může být velmi pomalá, v extrémním případě může dojít až k zástavě komor s následnou synkopou.



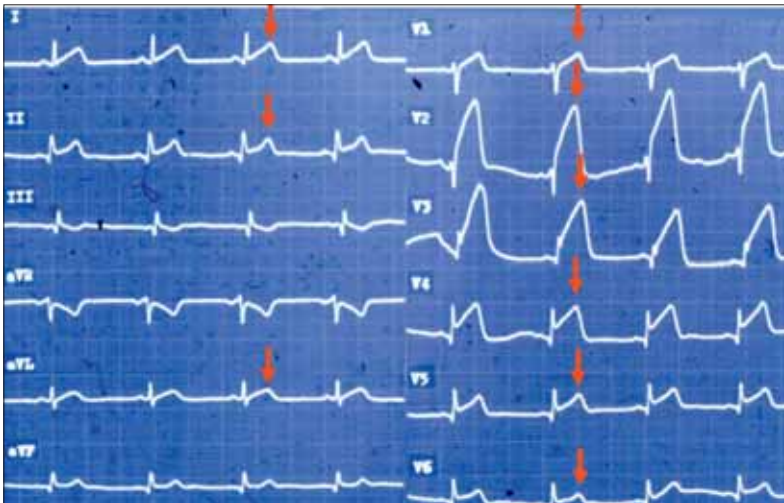
Obr. 2.20. - AV blok III. stupně. Síňokomorová disociace

## 2.1.6. Infarkt myokardu

Uzávěr některé větve koronární artérie nejčastěji arteriosklerotickým procesem vede k **přerušení toku krve k příslušné části myokardu**. Nedojde-li v dostatečně krátké době k rekanalizaci cévy, propadá postižená **část myokardu nekróze**, která se v dalším vývoji hojí jizvou. Vzniká tak infarkt myokardu, který má více méně typické elektrokardiografické znaky. V akutní fázi vzniká tzv. proud z poškození, projevující se na EKG křivce elevací ST úseku, která se dle autora prvního popisu této změny nazývá **Pardeeho vlnou**. V dalším vývoji se pak v případě, že infarkt myokardu postihl celou tloušťku srdeční stěny, vyvíjí na počátku QRS komplexu patologický kmit Q, který je na rozdíl od Pardeeho vlny nepochybnou a trvalou známkou nekrózy myokardu.

Co se týče lokalizace infarktu myokardu pak platí, že výše popsané změny se objevují v těch svodech, které probíhají kolmo vůči poškozenému místu.

Akutní přední infarkt myokardu (obr. 2.21.) postihuje přední stěnu levé komory, která je anatomicky lokalizována tak, že směřuje směrem k přední stěně hrudní. EKG změny lze proto očekávat ve svodech probíhajících kolmo vůči této stěně a to jsou svody V1-V6, někdy i I (vzácně II) a aVL.



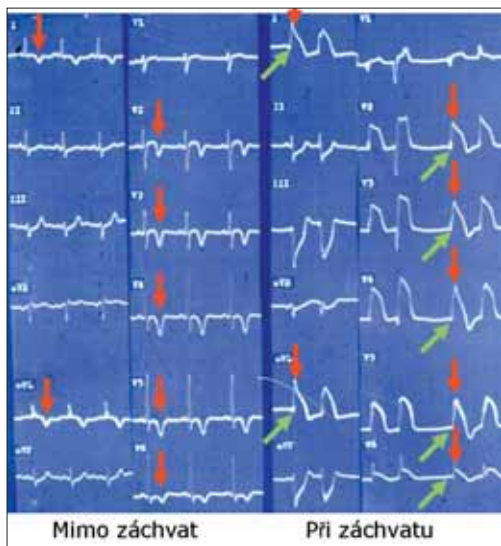
Obr.2.21. - **Infarkt myokardu přední stěny.** Na záznamu EKG je obraz akutní fáze předního infarktu myokardu s velmi nápadnými Pardeeho vlnami (červené šipky). Kmit Q ještě není vyvinut, což svědčí pro akutní, potenciálně ještě reverzibilní ischemické změny.

**Akutní spodní infarkt myokardu** postihuje část srdce, která z větší části leží na bránici. Kolmo vůči této rovině probíhají tak zvané svislé končetinové svody, což jsou svody II, III a aVF (obr. 2.22.).



Obr. 2.22. - **Infarkt myokardu spodní stěny.** Na záznamu EKG vidíme elevaci ST úseku v uvedených svodech, jde opět o akutní postižení. Zajímavým doplňkovým nálezem jsou deprese ST úseku ve svodech I, aVL, V1 a V2, což představuje zrcadlový obraz téhož děje z pohledu protilehlých svodů.

**Prinzmetalova forma anginy pectoris (obr. 2.23.)** je relativně vzácný EKG obraz, jehož podkladem není arteriosklerotický uzávěr koronární tepny, ale spasmus koronárního řečiště při minimálním postižení cévní stěny. Jde o klinickou jednotku nazvanou dle autora jejího popisu Prinzmetala. Spasmus je přechodný, vyvolá bolest na hrudníku a současně elevace ST úseku. Po odeznění spasmu odezní jak bolest, tak i změny na EKG. Nevytvoří se iniciální patologický kmit Q na začátku QRS komplexu což je známka, že ischemie netrvala dlouho a k nekróze srdečního svalu nedošlo.



**Obr.2.23. - Prinzmetalova angina pectoris.** Při záchvatu (spasmu) dochází na EKG k elevaci úseku ST. Nevytvoří se iniciální patologický kmit Q na začátku QRS. Po odeznění spasmu odezní i změny na EKG

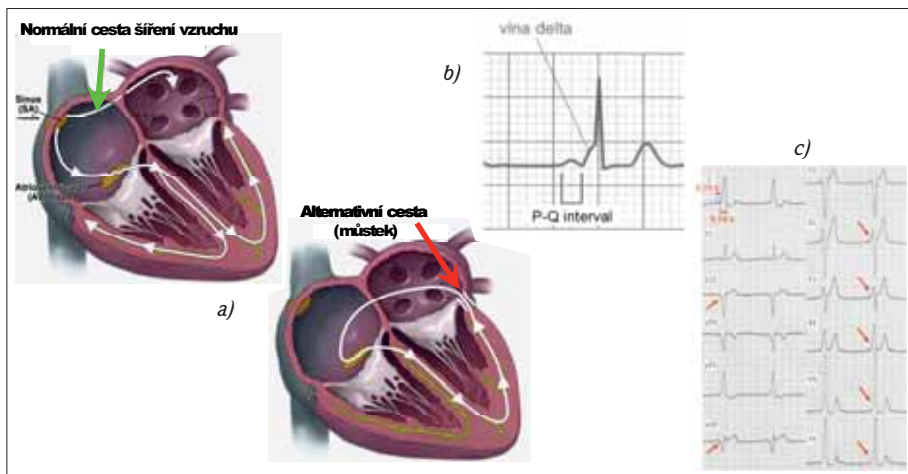
## 2.1.7. Poznáváme stále nové elektrokardiografické syndromy

V roce 1930 rozpoznali Wolf, Parkinson a White tehdy zcela nový syndrom u mladých pacientů, kteří trpěli náhlými a dosud nevysvětlitelnými záchvaty rychlého bušení srdce, někdy provázenými i mdlobou.

Problematika syndromu, který dnes nese jejich jméno - **WPW syndrom** - spočívá v malé anatomické odlišnosti. U některých jedinců je přítomen funkční můstek spojující síně a komory, který funguje jako druhá alternativní cesta pro vedení vzruchu mezi síněmi a komorami. Vzruch postupující po síních si tak může „vybrat“, zda na komory přestoupí zvykle přes atrioventrikulární uzel, nebo cestou tohoto můstku, který se obecně nazývá Kentův svazek. O tom, která cesta bude pro vedení každého jednotlivého vzruchu preferována rozhodují momentální vodivé vlastnosti obou těchto struktur. Většinou jsou využity současně oba spoje a komora je tak aktivována ze dvou míst, což charakteristickým způsobem mění EKG křivku.

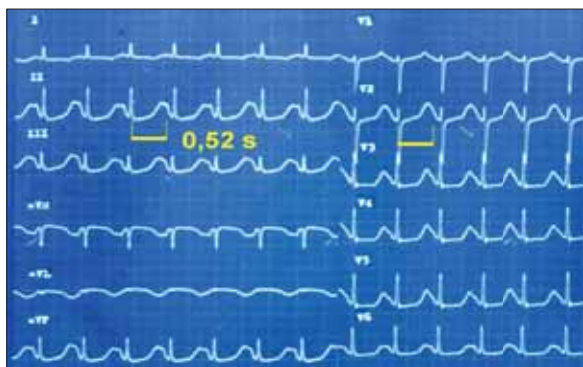
Kentův svazek vede rychleji, P-Q interval je proto kratší než dolní hranice normy, tedy pod 0,12s. Naopak QRS komplex je poněkud rozšířen a ve své úvodní části je deformován pomalou vlnou delta, kterou vytváří vzruch převedený ze síně na komory cestou Kentova svazku a který dále aktivuje přilehlou část svaloviny myokardu. Tato zdánlivě nevinná anomálie však může vyústit v tachykardie, pokud vzruch začne kroužit mezi síněmi a komorami tak, že Kentův

svazek využívá ke zpětnému vedení z komor na síně a přes atrioventrikulární uzel se zase vrací zpět na komory.



**Obr. 2.24. - Wolff-Parkinson-Whiteův syndrom.** Alternativní cesta vedení elektrického vzruchu – označeno červenou šipkou (a); Zdroj: <http://heart-consult.com/articles/wolff-parkinson-white-syndrome-wpw-syndrome/>; Tvar EKG křivky: P-Q interval je kratší - pod 0,12s. Naopak QRS komplex je poněkud rozšířen a ve své úvodní části je deformován pomalou vlnou delta (b). Zdroj: [http://pohotovost.webz.cz/img/term\\_wpw.jpg](http://pohotovost.webz.cz/img/term_wpw.jpg). “Příklad WPW syndromu na záznamu 12svodového EKG: interval P-Q je kratší ( 0,11s) a komplex QRS naopak delší (0,16s) – c “

Další z elektrokardiografických syndromů byl popsán v roce 1952 italským pediatrem Romanem a irským kardiologem Wardem. **Romano-Wardův syndrom (obr. 2.25.)** je charakterizován vrozeným prodloužením Q-T intervalu (nad 0,44s). Prodloužený interval Q-T vede k prodloužení vulnerabilní fáze a pokud v této době přijde komorová extrasystola, vyvolá maligní polymorfní komorovou tachykardii typu torsade de pointes. Tato situace vede k rychlé ztrátě vědomí a nezhřídka, pokud není ihned zahájena kardiopulmonální resuscitace, může skončit úmrtím pacienta. Prodloužení Q-T intervalu nemusí být pouze vrozené, ale stejný fenomén mohou vyvolat i některé léky. Arytmické důsledky jsou podobné.

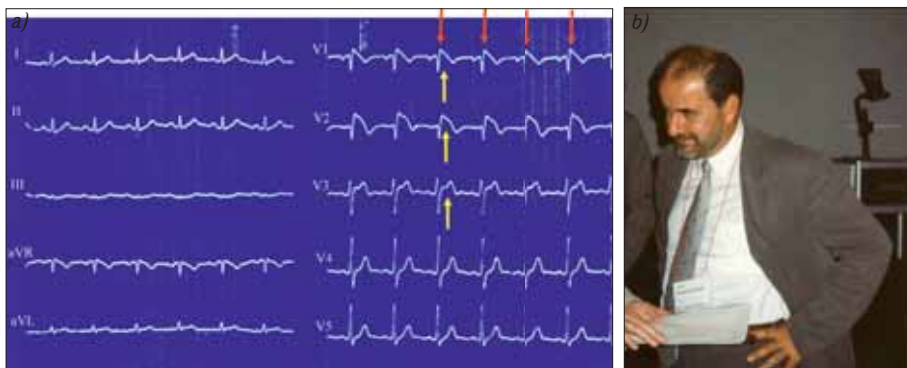


**Obr. 2.25. - Syndrom dlouhého QT vrozený (Romano-Wardův syndrom).** Na EKG je zřetelné prodloužení intervalu Q-T na 0,52s (proti standardní délce 0,42-0,44s)



Zatím poslední elektrokardiografický syndrom byl popsán bratry Brugadovými v roce 1992 – **Brugadův syndrom**, *obr. 2.26*. V dnešní době je známo více geneticky podmíněných variant tohoto syndromu. V typickém případě můžeme na EKG křivce nalézt některé atributy bloku pravého Tawarova raménka a ve svodech V1-V3 elevace ST úseku. Výskyt této anomálie je rodinný a podobně jako u předchozího syndromu dlouhého Q-T intervalu jsou postižení jedinci ohroženi náhlou smrtí. Mechanismem úmrtí je opět vznik polymorfní komorové tachykardie torsade de pointes.

Brugadův syndrom je vzácné onemocnění, nicméně jeho objev a popis v době ne příliš vzdálené je výzvou k dalšímu studování dalších dosud neprobádaných elektrokardiografických fenoménů. Zároveň je důkazem toho, že elektrokardiografie i po více než 100 letech od zavedení do klinické praxe není uzavřenou kapitolou a má stále co nabídnout.



*Obr.2.26. - Brugadův syndrom. Na EKG v typickém případě můžeme nalézt některé atributy bloku pravého Tawarova raménka a ve svodech V1-V3 elevace ST úsek (a); J Brugada (\* 1958 - (b).*

## 2.2. Echokardiografie – moderní zobrazovací technika

(Dan Marek)

### 2.2.1. Základní principy echokardiografie

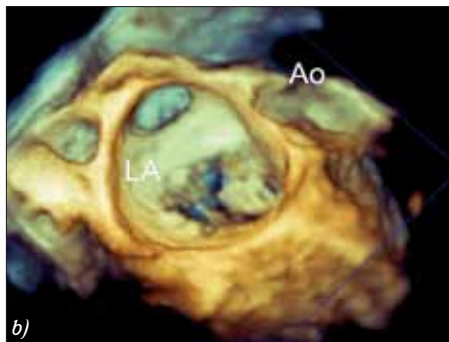
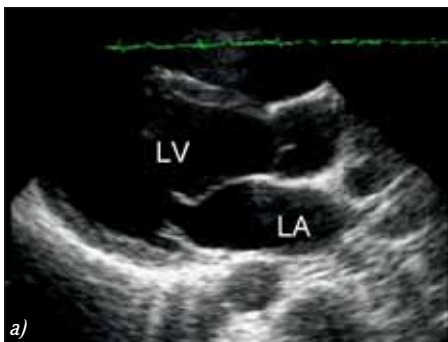
Echokardiografie<sup>7</sup> je jednou z poměrně komplexních diagnostických zobrazovacích metod, která přináší informace o morfologii i funkci srdce. Je založena na vysílání zvukového vlnění do tkání. Signály odražené od tkáňových rozhraní se přijímají zpět do sondy a jsou dále zpracovány do výsledného obrazu v různých modech:

- **Dvourozměrná echokardiografie** zobrazuje plošné řezy srdcem (*obr. 2.27a*),
- **Trojrozměrná echokardiografie** - 3D on-line rekonstrukce řady dvojrozměrných snímků, případně přímé 3D zobrazení matrixovou sondou; umožňuje prostorový pohled na jednotlivé části srdce (*obr. 2.27b*)

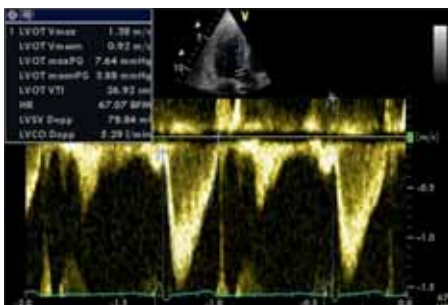
<sup>7</sup> ultrazvukové neboli sonografické vyšetření srdce

- **Dopplerovské zobrazení** – využívá odrazu UZ od pohybujících se předmětů (např. erytrocytů). Použitím Dopplerova principu lze sledovat rychlost a směr krevního toku a z naměřených hodnot dále odvodit a kvantifikovat mnoho hemodynamických parametrů.
  - ◇ **Křivky spektrální analýzy** získané Fourierovou transformací - pulzní nebo kontinuílní dopplerovské zobrazení (viz dále)
  - ◇ **Kódování barevných ploch** zobrazující směr a charakter krevního toku nebo tkáň různými barvami (viz dále)
- **Kontrastní echo** využívá odrazu od intravenózně podaných speciálních bublin reflektujících ultrazvukové vlny.
 

V mnoha ohledech a v mnoha klinických situacích dnes ultrazvukové vyšetření nahrazuje srdeční katetrizaci.



Obr. 2.27. - Dvourozměrná echokardiografie: LV-levá komora, LA-levá síň (a); Trojrozměrná echokardiografie : pohled od levého ouška sině shora (ouško, mitrální chlopeč), Ao-aorta (b)



Obr. 2.28. - Křivka spektrální analýzy – pulsní dopplerovské zobrazení. Osa x – čas, osa Y – rychlost. Většina částic odrážejících ultrazvuk má v určitém okamžiku stejnou nebo podobnou rychlost – to indikuje hladké – laminární proudění.



Obr. 2.29. - Barevné dopplerovské mapování toku. Červená – směr k sondě, modrá – od sondy. Znárodně plnění levé komory z levé síně (červený tok).



*Obr. 2.30. - Kontrastní echo. Dutina levé komory je opacifikována mikrobublinami.*

Kvalita ultrazukového zobrazení záleží na použité snímkovací frekvenci, na vlnové délce použitého ultrazvuku, na vlastnostech zobrazovaných tkání a v neposlední řadě samozřejmě na možnostech echokardiografického přístroje. Kratší vlny (vysoké frekvence) se odrážejí od menších struktur a poskytují tak kvalitnější obraz, jejich pronikavost ve tkáních je však nižší. Delší vlnovou délku emitovaných paprsků tedy musíme použít, pokud chceme naopak proniknout do větších hloubek. V kardiologii používáme frekvence od 2 do 5 MHz, eventuálně jejich harmonické kmitočty.

### 2.2.2. Echokardiografické vyšetření pacienta

Základní vyšetření pacienta provádíme **přes hrudní stěnu**, v klidu na lůžku (*obr. 2.31.*). Vyžaduje to najít takové „ultrazukové okénko“, kterým se zvukové vlny mohou dostat až k srdci a odražené akustické signály opět k sondě ke zpracování. Typické přístupy jsou v mezižebří parasternálně (vedle hrudní kosti) vlevo, v oblasti srdečního hrotu, z prostoru nad hrudní kostí anebo z nadbříšku. Špatně jsou vyšetřitelní obézní nebo svalnatí pacienti a také nemocní s rozednou plic (vzdušná plicní tkáň špatně vede zvukové vlnění).



*Obr. 2.31. - Echokardiologické vyšetření přes hrudní stěnu (transtorakálně, TTE)*

<sup>8</sup> vedle hrudní kosti

Srdce je třeba při standardním dvoudimenzionálním způsobu vyšetřit z mnoha „rovin“ neboli projekcí, abychom získali všechny důležité informace. Určitým poloautomatickým způsobem akvizice je rozvíjející se metoda trojrozměrné echokardiografie, která však tuto limitaci nijak zásadním způsobem nepřekonává. Výsledek echokardiografického vyšetření navíc velmi záleží také na interpretaci získaných obrazů a naměřených veličin, tudíž na zkušenosti vyšetřujícího. To vše může být zdrojem řady diagnostických omylů, ať už ve smyslu přehlédnutí patologie, anebo naopak – falešně pozitivní diagnostiky.

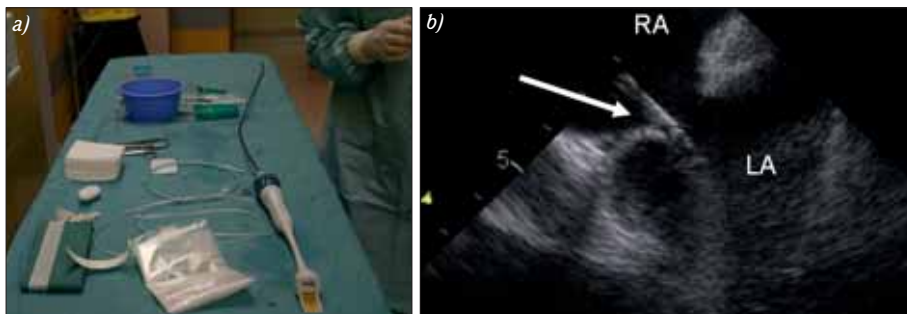
Srdce je možné vyšetřovat i **při zátěži** (bicyklová, event. farmakologická zátěž dobutaminem). Jinou modifikací je **vyšetření s kontrastní látkou** (fyzikálně jde o mikrobubliny), která se podává do žilního oběhu, zkvalitní signály odražené od krevních částic a může lépe znázornit například zkraty.

Další možný způsob vyšetření je **endoskopické vyšetření jícnovou sondou** (v místní anestezii hltnu, výjimečně v celkové analgosedaci) – **obr. 2.32**. Požíváme jej tehdy, když je pacient transtorakálně nevyšetřitelný, nebo potřebujeme zobrazit struktury, které transtorakálně nelze zhodnotit (tromby v oušku levé síně), nebo když vyšší vysílací frekvence jícnové sondy umožní lepší rozlišitelnost v případě malých struktur (například drobné infekční vegetace na chlopních).

Podobné indikace má přímá **intrakardiální echokardiografie** mikrosondou zavedenou za sterilních podmínek do srdečních oddílů - tu využíváme především při monitoraci a vedení katetrizačních výkonů. Její vysoké kmitočty poskytují dobrý obraz. Záznam z intrakardiální sondy zavedené do pravé síně při transeptální punkci ukazuje **obr. 2.33**.



*Obr. 2.32. - Endoskopické ultrazvukové vyšetření jícnovou sondou*



Obr. 2.33. - **Intrakardiální echokardiografie.** Sterilní stůl přichystaný na zavedení sondy, která leží vpravo (a). Záznam z intrakardiální sondy při transeptální punkci (b).

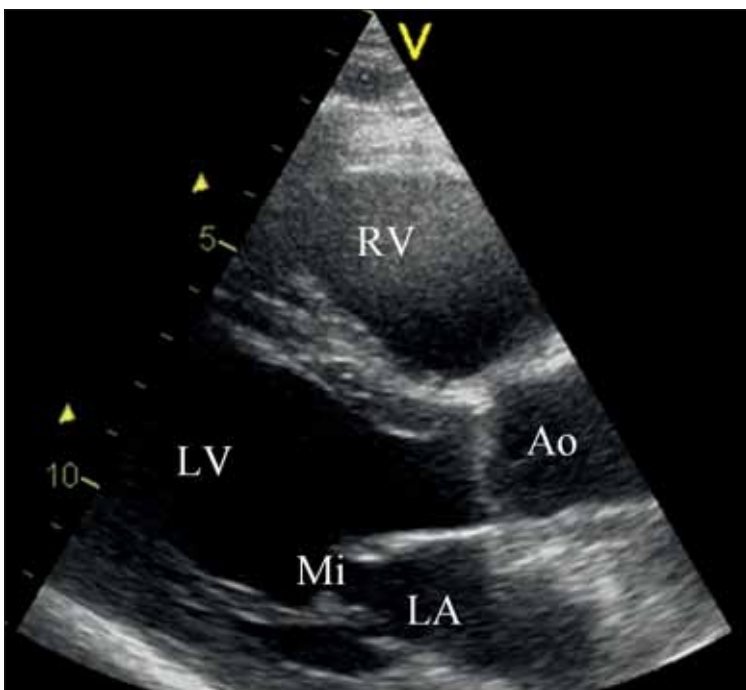
## 2.2.3. Hlavní indikace pro echokardiografii

### Hlavní skupiny nemocí, které lze ultrazvukem diagnostikovat:

- Kvantifikace funkce levé a pravé komory:
  - ◊ Systolická funkce: stanovení objemů komor, srdečního výdeje / min.
  - ◊ Diastolická funkce (plnění)
- Morfologie levé a pravé komory a síně (rozměry, tloušťka)
- Kvantifikace chlopní vad (zúžení, nedomykavost)
- Diagnostika vrozených srdečních vad a kvantifikace zkratů mezi levou a pravou částí srdce
- Diagnostika infekce chlopní (endokarditidy)
- Diagnostika nitrosrdečních útvarů (sraženiny, nádory)
- Diagnostika onemocnění velkých cév (ateroskleróza, rozšíření aorty, obstrukce dutých žil)
- Osrdečnickové a pohrudniční výpotky

### Limitace echokardiografie:

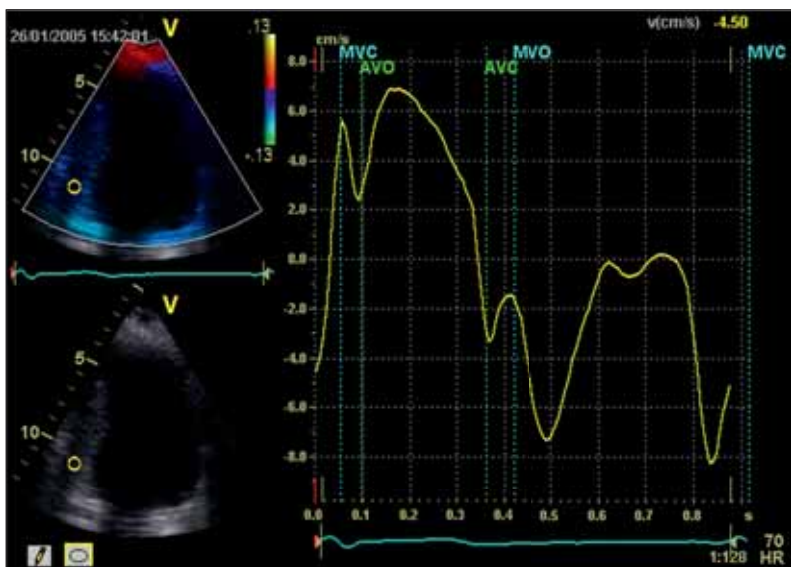
- vysoká pořizovací cena kvalitního přístroje
- limitace vyšetřitelností /konstitucí/ pacienta
- subjektivní prvek při akvizici obrázků – je snadné přehlédnout patologii anebo ji „vyrobít“
- nelze 100% ručit za vyšetření provedené jinde a jindy, i když jsou obrazy dokumentovány
- vyžaduje znalost patofyziologie a zkušenost při interpretaci komplexních nálezů



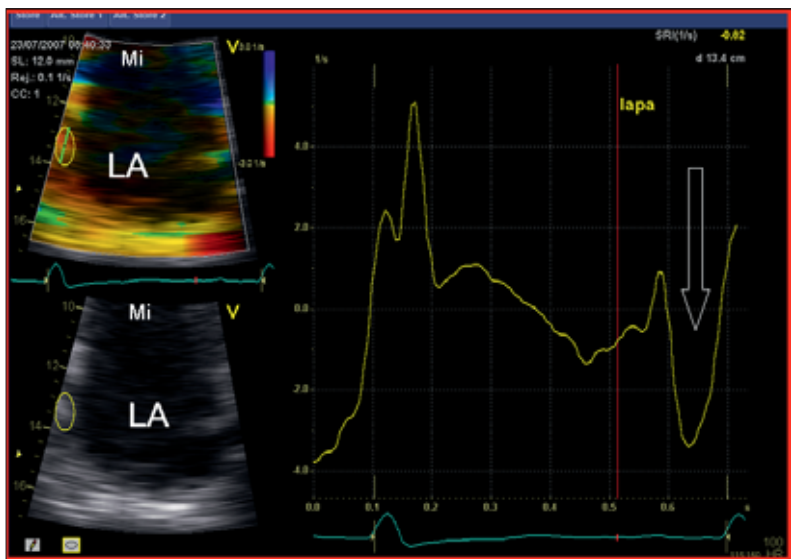
Obr. 2.34. - Základní rovina řezu srdcem. LV – levá komora, LA – levá síň, RV – pravá komora, Ao – aortální chlopeň a hlavní tepna, Mi – mitrální chlopeň



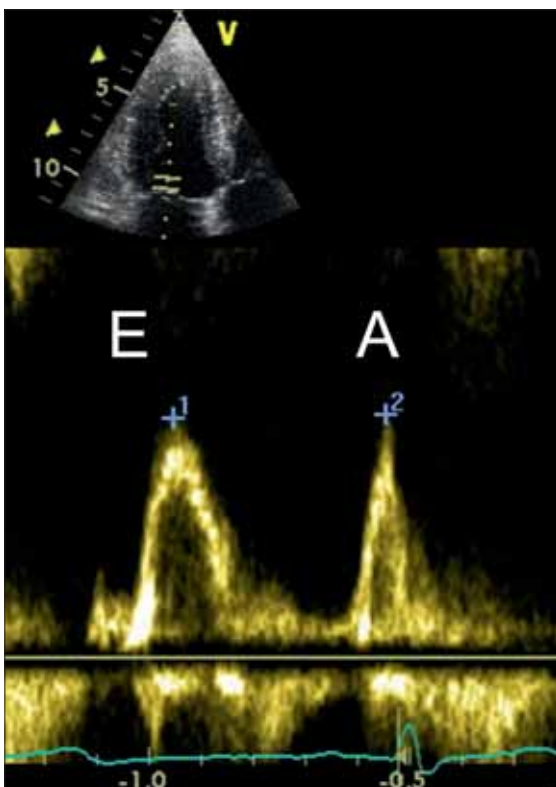
Obr. 2.35. - Výpočet objemu levé komory. Předpokládá se, že levá komora má symetrický projektilový tvar. Součet objemu jednotlivých disků o různých průměrech dá celkový objem v diastole (LVEDV), respektive v systole (LVESV), a tedy i procento vypuzeného objemu v 1 stahu (ejekční frakci - EF).



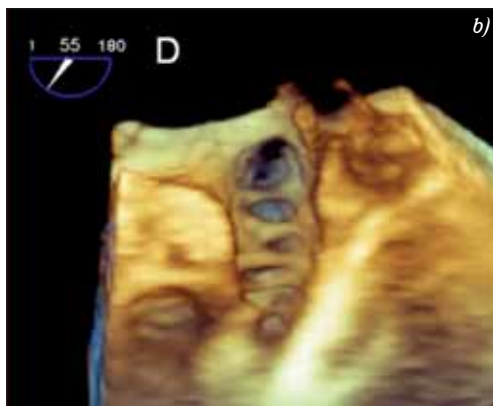
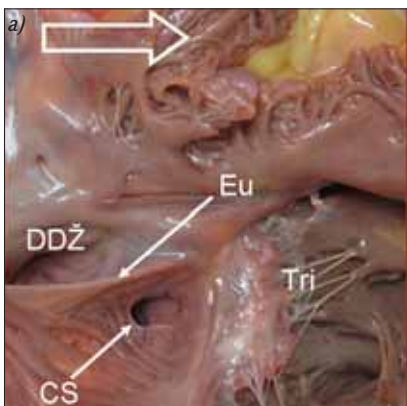
Obr. 2.36. - Křivka tkáňové rychlosti založená na Dopplerově jevu, snímaná ze zadní stěny levé komory (žlutý kroužek indikuje místo snímání).



Obr. 2.37. - **Strain myokardu.** Z dopplerovské analýzy se také odvozuje strain (deformace jednotlivých segmentů). Pozitivní strain (vyšší hodnoty) znamenají roztahení svalového segmentu, negativní hodnoty znamenají smrštění. Maximální negativní strain levé síně lze dokumentovat při aktivní síňové kontrakci (šipka) po vlně P na elektrogramu.

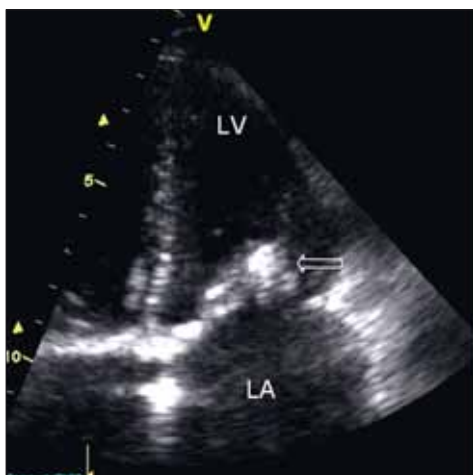


Obr. 2.38. - Normální průtok přes mitrální chlopeň. Je dvoufázový: pasivní relaxace levé komory E + příspěvek síňové kontrakce A, který zajišťuje maximální naplnění a napětí komory před stahem.

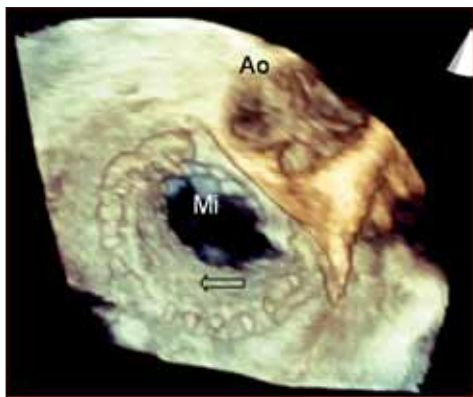


Obr. 2.39. - Koronární sinus (CS), tj. žilní splav ze srdce do pravé síně – sekční preparát. Za Eustachovou řasou (Eu) ústí dolní dutá žíla (DDŽ). Tri – trikuspidální chlopeň. Velká šipka ukazuje na drobnou svalovou trámčinu v oušku pravé síně (a). V pravé polovině je vidět, jak podobnou trámčinu v levé síni zobrazuje trojrozměrné echo (b). Autorka preparátu: Dr. D. Kurfürstová





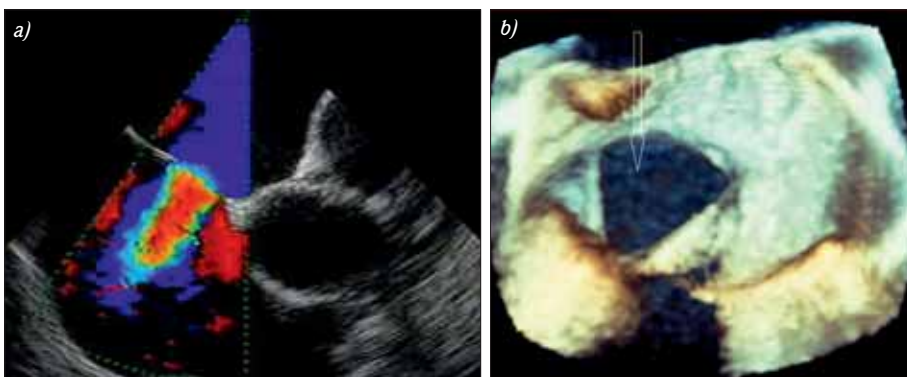
*Obr. 2.40. - Mitrální stenóza – zúžení a zvápenatění chlopně (šipka) mezi levou síní (LA) a levou komorou (LV). Šipka ukazuje na imobilní kalcifikované (vysoce odrazivé, světlé) mitrální cípy a závěsný aparát.*



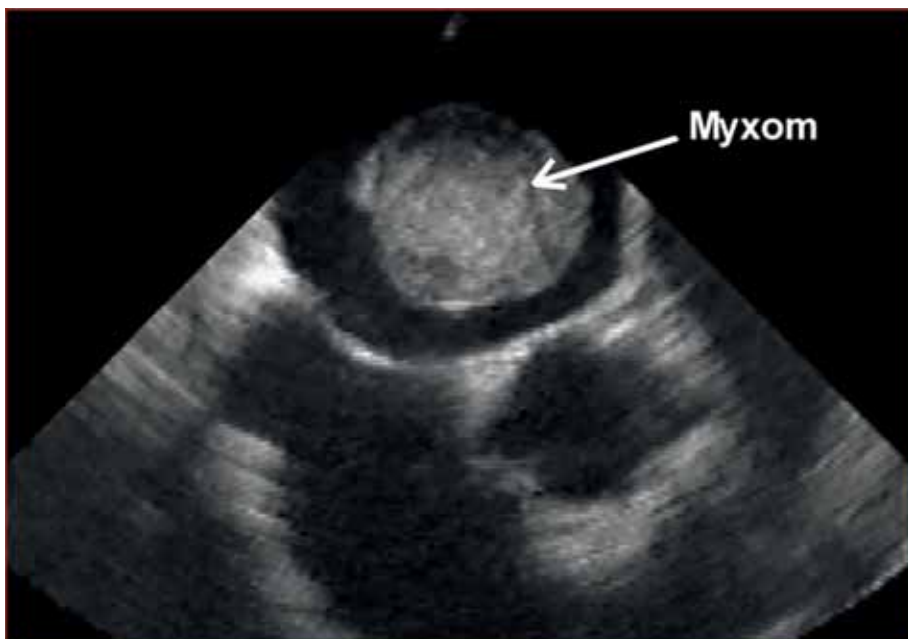
*Obr. 2.41. - Umělá mitrální protéza (Mi) nahradila původní zvápenatělou chlopně. Kolem zadního cípu (šipka) jsou rozeznatelné jednotlivé stehy, kterými je protéza do srdce všita.*



*Obr. 2.42. - Perikardiální výpotek. Tmavý lem kolem srdce je tekutina v osrdečníku.*



Obr. 2.43. - Velký defekt síňového septa. Ve 2D zobrazení Červená barva representuje průtok – zkrat – z levé síně (nahore) do pravé síně (dole)-a; 3D echokardiografický obraz síňového septa (šípka).



Obr. 2.44. - Nejčastější nádor srdce – myxom.

## 2.3. Současnost a budoucnost intervenční kardiologie

David Richter

### 2.3.1. Úvod

Intervenční kardiologie se zabývá invazivní diagnostikou a léčbou srdečních a také některých cévních chorob<sup>9</sup>. Pojem invazivní znamená, že do těla vstupujeme přes přirozenou bariéru - tedy vpichem (nebo drobnou incizí) přes kůži do tepny nebo tzv. centrální žíly. Historicky první dokumentovanou **srdeční katetrizaci** provedl sám na sobě v r. 1929 německý chirurg Werner Forssman<sup>10</sup> kdy si žilní cestou z levé loketní jamky zavedl cévku do pravé srdeční síně.

V současnosti s technickým zdokonalováním instrumentária a využíváním novějších nebo alternativních přístupových cest se invazivita těchto výkonů snížila natolik, že některé z nich je již možné provést ambulantně s krátkou expektací pacienta, jak je tomu například u koronarografie (s event. koronární angioplastikou) provedené z tzv. radiálního přístupu na zápěstí. Jiné intervenční metody (např. perkutánní implantace aortální chlopně) jsou mnohem více invazivní a vyžadují následnou hospitalizaci pacienta, nicméně mohou nahradit klasickou kardiochirurgickou operaci.

Všechny výkony jsou prováděny na tzv. angiolinkách, jejichž podstatou je moderní a výkonný RTG přístroj s možností pohybu všemi směry kolem ležícího pacienta. Obecně dělíme intervenčně - kardiologické výkony na diagnostické a léčebné.

**Diagnostické výkony** jsou principiálně spojeny s použitím speciálních katetrů (proto také název katetrizační výkony) zavedených pod RTG kontrolou z místa invazivního vstupu do cílové vyšetřované oblasti, kde pak provedeme:

1. *hemodynamické vyšetření*, tj. změříme tlakové parametry (např. v jednotlivých srdečních oddílech)
2. *morfologické vyšetření*, tj. zobrazíme aplikací RTG kontrastní látky vyšetřovanou oblast (lumen cév obecně – angiografie, lumen věnčitých /koronárních/ tepen – koronarografie, dutinu srdeční komory – ventrikulografie.)

**Léčebné výkony** se z praktického hlediska dělí na 2 velké skupiny:

1. *koronární intervence*, které jsou zdaleka nejčastější ve všech srdečních katetrizačních laboratořích a jsou prováděny na věnčitých (neboli koronárních) tepnách zásobujících srdeční sval (tzv. koronarografie s intervencí – angioplastikou)
2. *nekoronární intervence*, tj. výkony mimo koronární tepny

### 2.3.2. Koronární intervence

Jsou nejčastějšími výkony v kardiologické katetrizační laboratoři, a to hlavně proto, že indikací k tomuto invazivnímu postupu jsou nejen všechny formy ischemické choro-

<sup>9</sup> v této oblasti se intervenční kardiologie částečně překrývá s jiným oborem - intervenční radiologií

<sup>10</sup> v r. 1956 mu byla v kategorii Fyziologie a medicíny udělena Nobelova cena za katetrizaci a angiografii

by srdeční (ICHS), ale i četné jiné kardiologické diagnózy. ICHS je většinou důsledkem progresivního stenozujícího tepenného onemocnění označovaného jako ateroskleróza, které je někdy komplikováno vznikem krevní sraženiny- trombu- nad aterosklerotickým plátem, pak mluvíme o atherotrombóze (typické pro tzv. akutní koronární syndromy včetně infarktu myokardu). Ateroskleróza a její orgánové komplikace i přes postupný pokles stále drží smutné první místo v příčinách úmrtnosti obyvatel ve všech vyspělých zemích včetně ČR ( aktuálně v ČR asi 47% všech úmrtí).

Jak bylo zmíněno, pro ICHS je typická přítomnost významných stenóz až uzávěrů tzv. koronárních tepen. Tyto tepny běží a větví se na zevním povrchu srdeční svaloviny (myokardu) a zajišťují její správné prokrvení a tudíž i její základní, tj. kontraktilní funkci. Při tomto postižení pak dochází k poruše prokrvení, tzv. ischemii myokardu za stenózou. Ischemie může být nebolestivá ( tzv. nemá ischemie), jen krátká námahová (tzv. typická angina pectoris) nebo až klidová. Při protražované kontinuální ischemii trvajícím 20-30 minut pak dojde k nezvratnému ději: odumření neboli nekróze postiženého myokardu ( klinicky tzv. infarktu myokardu) a jeho následnému hojení vazivovou jizvou, která již samozřejmě není schopna vykonávat původní kontraktilní funkci. Při větším rozsahu jizvy pak dochází k projevům srdečního selhání, tj. selhání srdce jako pumpy, což je diagnóza se špatnou prognózou. O výsledném rozsahu a závažnosti ischemického poškození myokardu rozhoduje mnoho okolností: především množství, významnost, lokalizace a rychlost vzniku koronárních lézí a jiné faktory, podrobnější výklad by však byl již nad rámec této publikace.

### ***Selektivní koronarografie***

Provádí se při plném vědomí pouze v lokální anestézii okolí vlastní přístupové tepny (společná stehenní tepna v třísele nebo radiální tepna v oblasti zápěstí), do níž se následně punkční technikou zavádí speciální pouzdro a tímto pouzdrům pak pomocí katetrů a vodičích drátů pronikáme retrográdně tepenným systémem až do odstupů koronárních tepen (pravé a levé). Poté aplikujeme do koronární tepny v různých projekcích jodovou kontrastní látku a hodnotíme přítomnost a významnost koronárních stenóz: za nevýznamné stenózy jsou považovány léze do 50 % redukce průměru tepny. Za klinicky jednoznačně významné jsou považovány stenózy nad 70 %, u hlavního kmene levé koronární tepny nad 50 %, jako kritické jsou popisovány stenózy nad 90 %. Koronarografie je zlatým standardem v morfologickém hodnocení koronárních tepen a je určující pro další léčebný postup u pacientů s ICHS, kterým může být provedení **perkutánní koronární intervence (PCI)**, **kardiochirurgické operace** ( tzv. bypassy) nebo **konzervativní postup** ( tj. „pouze“ medikamentózní léčba). Ale i koronarografie má své limity: zobrazuje pouze lumen tepny a jen dvourozměrně, navíc chronické stenózy 50-70 % jsou považovány za hraniční. K jejich podrobnějšímu zhodnocení nebo při angiograficky jinak nejasných nálezech lze provést některá další specializovaná vyšetření zaměřená na konkrétní část koronárního řečiště. Tato vyšetření zpravidla ihned navazují na koronarografii a patří mezi ně:

### ***Intravaskulární ultrazvuk ( IVUS)***

Morfologická metoda pracující s ultrazvukem a jakoby pohledem z lumen tepny zobrazí strukturu cévní stěny včetně složení aterosklerotických plátů (kalcifikace,

fibrózní pláty, trombus). Umožňuje tak další kvantifikaci stenózy s určením plochy stenózy a dalších parametrů. IVUS je relativně rozšířenou metodou se stanovenými referenčními hodnotami pro dané úseky koronárních tepen, ale po původním obecném nadšení dnes má IVUS na základě provedených studií jen některé limitované indikace.

### ***Optická koherentní tomografie ( OCT)***

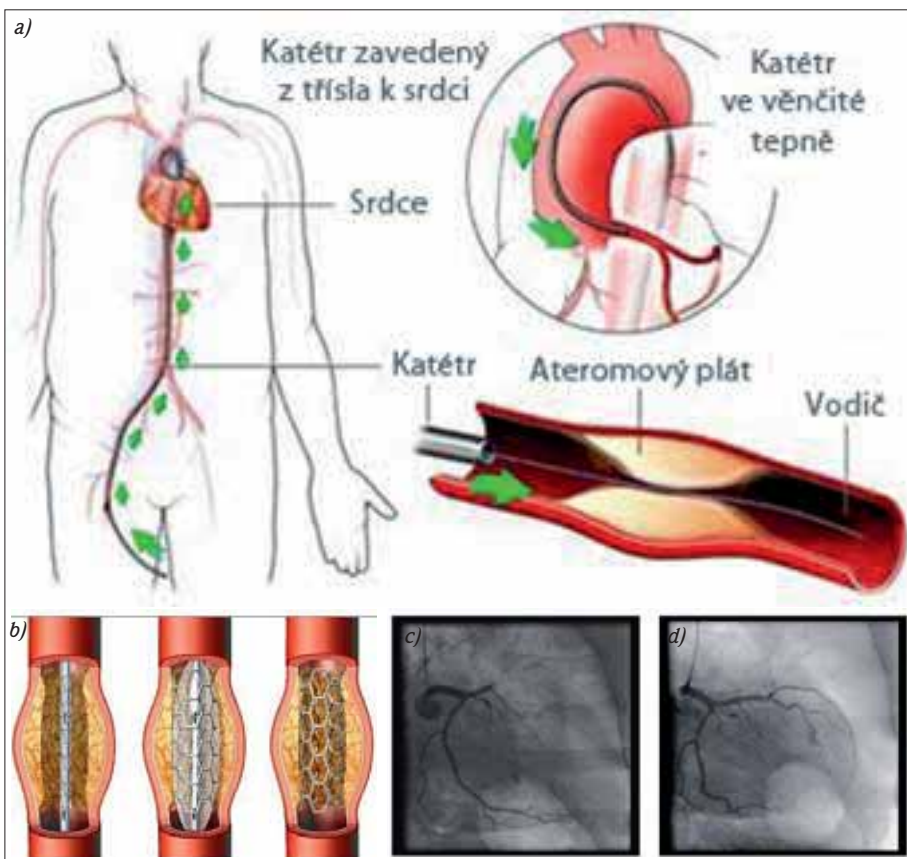
Další morfologická metoda, která pacuje s určitou světelnou vlnovou délkou a podobně jako IVUS pohledem z lumen tepny zobrazí strukturu cévní stěny včetně složení aterosklerotických plátů a umožní další kvantifikaci stenózy. Na rozdíl od intravaskulárního ultrazvuku má OCT spíše experimentální použití.

### ***Měření frakční průtokové rezervy ( FFR – fractional flow reserve)***

Nověji je ke zhodnocení koronarograficky hraničních stenóz většinou doporučováno spíše vyšetření skutečné hemodynamické významnosti dané léze, vyšetření FFR. Toto vyšetření je také trefně označováno jako zátěžový test na angio-stole (z angl. stress test on angio table), vyšetření navazuje na provedenou koronarografii. Podstatou vyšetření je změření poměru tlaků za stenózou (tj. z tlakového čidla speciálního vodiče zavedeného za stenózu) a před stenózou (tj. z hrotu katetru) během krátké maximální medikamentózní vazodilatace, kterou je napodobena situace jako při fyzické zátěži. Index FFR pod 0,80 znamená hemodynamicky významnou stenózu, FFR nad 0,80 stenózu hemodynamicky nevýznamnou. Použití metody FFR je již běžnou praxí a její přínos je jasně doložen provedenými studiemi.

### ***Perkutánní koronární intervence (PCI)***

První balonkovou koronární angioplastiku provedl v r. 1977 A. Gruntzig, po rozšíření metody pak další zlom znamenalo zavedení koronárních stentů počátkem 90. let (první intrakoronární implantace stentu v r. 1987), což umožnilo výrazně eliminovat obávané komplikace (závažné disekce tepen a tzv. restenózy- opětovné zúžení v místě dilatace). Následná zlepšená technika implantace stentů (např. tzv. vysoko-tlaké dilatace), vývoj nových typů stentů (lékové stenty, bioaktivní stenty atd.), nové protidestičkové léky, nové katetry (aspirační), miniaturizace instrumentaria (průměr do 2mm) a alternativní přístupové cesty (transradiální přístup) učinily PCI v dnešní době velmi efektivní, efektivní a relativně nízkorizikovou procedurou v řešení ICHS. V současnosti je u nás prováděno pro ICHS 4x více PCI než kardiochirurgických by-passových operací. Je nutno zdůraznit, že díky prakticky 100% pokrytí území stávající sítí angiolinek s non-stop provozem je v ČR prováděno 70% všech PCI pro tzv. akutní koronární syndromy (tj. nestabilní anginy pectoris a infarkty myokardu). Určité indikované typy infarktů myokardu jsou u nás prakticky ve 100% případů léčeny tzv. přímou PCI, kdy je pacient transportován ihned na nejbližší koronární angiolinku s okamžitým provedením PCI infarktové tepny. Tímto postupem byla 2,5x snížena úmrtnost pacientů po STEMI oproti dříve standardně používané tzv. trombolytické léčbě (6% versus 15%). V tomto ohledu se řadíme celosvětově na čelní pozici daleko před ekonomicky silnější zemí (např. v USA, Velké Británii či Francii je stále trombolýzou léčeno 40-60% STEMI, tudíž také s vyšší úmrtností).



Obr. 2.44. - Koronarografie - implantace koronárního, tzv. balo-expandabilního stentu (a, b); Akutní uzávěr koronární tepny u pacienta s infarktem myokardu (c) řešený přímou PCI s implantací stentu do místa uzávěru a optimálním angiografickým výsledkem (d)

### Alkoholová septální ablace (ASA)

ASA je zvláštním typem koronární intervence a provádí se u části pacientů s vzácnějším srdečním onemocněním označovaným hypertrofická kardiomyopatie. Podstatou ASA je po provedení koronarografie selektivní katetrová aplikace 96% alkoholu do sekundární koronární větve, která zásobuje patologicky výrazně zbytnělé mezikomorové septum, tj. provádíme cílenou nekrózu v této oblasti a tím dochází k „zeštíhlení“ septa. Nutno zdůraznit, že ASA výrazně zmírňuje subjektivní potíže (dušnost), nemá však vliv na prognózu pacientů.

### 2.3.3. Nekoronární intervence

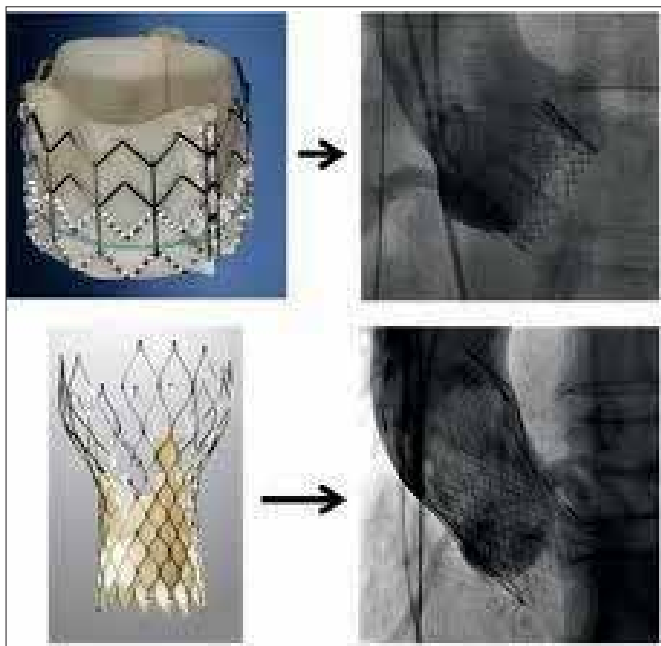
#### **Chlopenní vady u dospělých**

Katetrizační techniky řešení chlopenních vad patří mezi nové a velmi rychle se rozvíjející léčebné metody, z nichž některé již dnes i v praxi konkurují dosud klasickému kardiochirurgickému řešení a v budoucnu by ho mohly v některých indikacích i nahradit. Zatím však jsou tyto metody používány jako alternativa v případech, kdy předpokládané riziko operace je neúnosně vysoké.

**Transkatetrová implantace aortální chlopně ( TAVI)** – jedná se o implantaci „nové“ aortální chlopně do místa původní, degenerativně výrazně zúžené chlopně katetrizační cestou ( z třísla, podkličkové tepny, přes srdeční hrot). Již dnes se jedná o výkon velmi účinný a relativně bezpečný a nahrazuje klasickou balonkovou dilataci chlopně, která byla u dospělých jen málo účinná. (*Obr. 2.45. a 2.46.*)



*Obr. 2.45. - TAVI - katetrová implantace aortální chlopně*

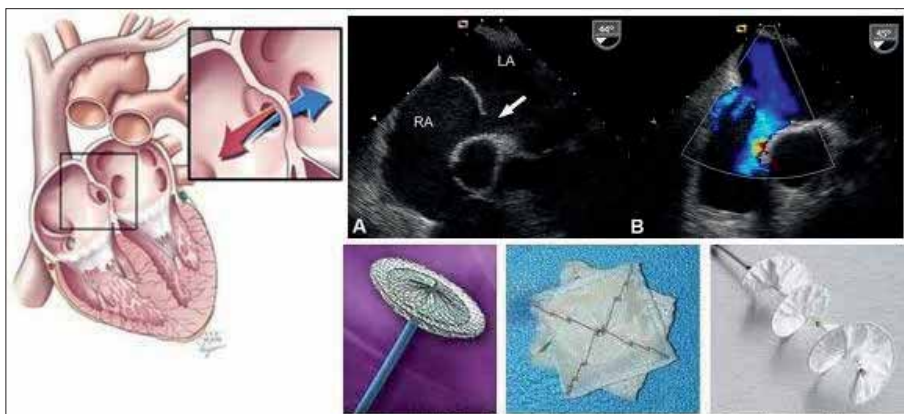


*Obr. 2.46. - TAVI - Dva různé typy implantabilních aortálních chlopní (vlevo) a výsledné RTG nálezy po implantaci (vpravo)*

**MitraClip systém** - nově používán v některých případech k řešení závažné nedomykavosti mitrální chlopně, principem metody je speciální svorkou k sobě jakoby částečně „sešít“ oba cípy této chlopně a tím nedomykavost zmenšit. Klasické starší katetrizační metody typu balonkové dilatace zúžení mitrální nebo pulmonální chlopně jsou nadále velmi efektivní, ale momentálně prováděny v ČR jen zřídka především z důvodů již jen minimálního výskytu těchto vad v dospělé populaci (praktická eradikace revmatické horečky vedla k nulovému výskytu porevmatických vad včetně mitrální stenózy).

## **Zkratové srdeční vady u dospělých**

**Uzávěr defektu septa síní** - nejčastější vrozená srdeční vada dospělých, charakteristická neúplným uzavřením většinou ve střední části síňové přepážky. Vada je většinou dlouhou dobře tolerována s až pozdním výskytem příznaků srdečního selhání ( proto je často diagnostikována až v dospělosti). Většinou je vada elegantně a velmi bezpečně řešitelná zavedením septálního okludéru do místa defektu. (Obr. 2.47.)



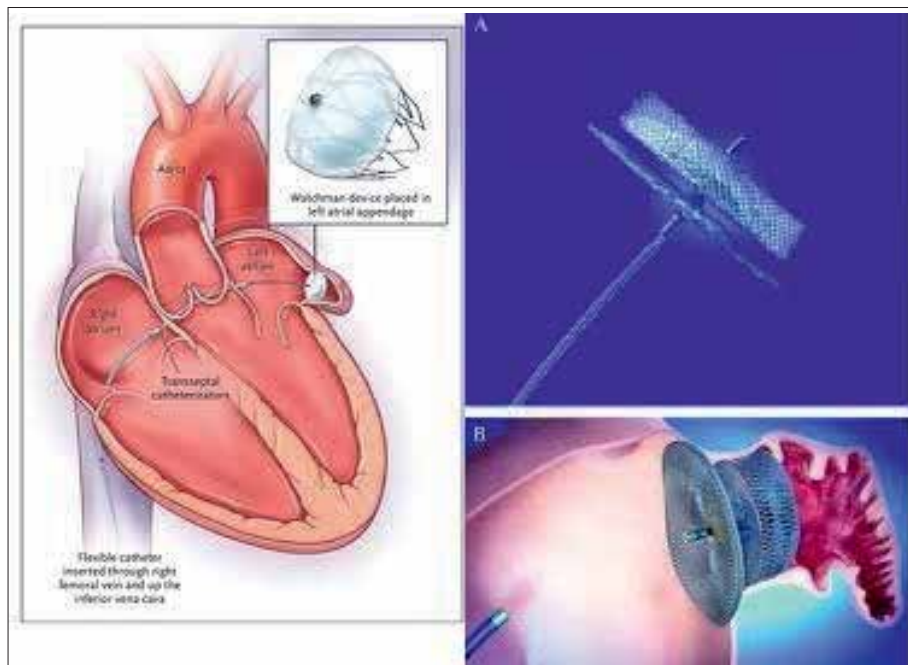
**Obr.2.47. - Defekt septa síní (DSS):** Schéma (vlevo nahoře); vpravo nahoře je typický obraz DSS při ultrazvukovém vyšetření (jícnová echokardiografie – na obr. A šipka ukazuje defekt mezi dvěma síněmi na obr. B je průkaz zkratového toku barevným dopplerovským vyšetřením), vpravo dole pak ukázka typů okludérů používaných ke katetrizačnímu uzavěru DSS.

**Uzávěr otevřeného ( patentního) foramen ovale** ( PFO) - PFO není vadou v pravém slova smyslu, ale častou „strukturnální abnormitou“ části síňového septa, postihující 20-25% zdravé populace. Podstatou je neúplný postnatální „srůst“ obou lamel v tenkostěnné části síňového septa označované jako foramen ovale, mezi lamelami pak zůstává drobný kanálek, který je oběhově zcela nevýznamný, ale v některých případech může být klinickým problémem: je tomu tak u mladších pacientů s detekovaným určitým „rizikovým“ typem PFO a proběhlou jinak nevysvětlitelnou cévní mozkovou příhodou („mrtvicí“, CMP), kdy se velmi pravděpodobně jedná o tzv. kardioembolizační příčinu CMP, tj. etiopatogenetický vztah PFO - CMP je zde dosti pravděpodobný. V tomto případě pak indikujeme katetrizační uzavěr PFO. Výkon je opět velmi bezpečný a jeho technické provedení v mnohém podobné předchozímu. Různými typy okludérů lze řešit i jiné vzácnější zkratové vady, např. některé defekty komorového septa, defekty kolem chlopněných protéz ( tzv. paravalvulární leaky), koronární píštěle apod.



## Uzávěr ouška levé síně

Nejčastější komplexní poruchou srdečního rytmu je tzv. fibrilace síní ( FiS), která nejvíce ohrožuje pacienta vznikem a event. uvolněním ( embolizací) krevních sraženin ( trombů), a to nejčastěji do mozku, což se projeví jako „mrtvice“. V 90% případů je místem vzniku trombů u pacientů s FiS tzv. ouško levé síně. U části pacientů, u nichž nelze FiS „odstranit“ (medikamentózně nebo radiofrekvenční ablací) a zároveň jsou u nich tzv. antikoagulační ( tj. léky bránící vzniku trombů) neúčinná a nebo je pacient nemožný užívat, je pak indikován katetrizační uzávěr ouška levé síně. Jedná se o relativně nový výkon, ale již i u nás prakticky používaný. Výkon se provádí katetrizační technikou z třísla a cílem je zavedením speciálních okludérů trvalý uzávěr ouška levé síně. (Obr. 2.48).



Obr. 2.48. - Princip provedení uzávěru ouška levé síně a ukázka dvou nejčastěji používaných okludérů (Watchman a ACP okluder)

## Radiofrekvenční renální denervace

Nový kombinovaný katetrizačně- elektrofyziologický výkon používaný k léčbě těžkých forem primární arteriální hypertenze (vysokého krevního tlaku), kde maximální medikamentózní léčba nevede ke kontrole hypertenze. V etiopatogenezi hypertenze hraje poměrně důležitou roli zvýšený tonus sympatických nervových vláken a tato vlákna se hojně nacházejí na zevním povrchu ledvinných tepen (LT). Principem metody je „spálit“ a tím vyřadit z funkce část těchto nervových vláken s následným trvalým poklesem krevního tlaku. Z třísla je zaveden katetr do ústí LT, jím pak ablační katetr do lumen LT a následně provedena etážovitě aplikace radiofrekvenční

energie s termickým účinkem, penetrujícím celou šířkou stěny LT vně až k cílovým nervům. Výkon se jeví bezpečným a účinným v léčbě hypertenze. První výkon dle schváleného mezinárodního protokolu (program Ardian) byl proveden v ČR právě na našem pracovišti v červenci 2011 a dále je pravidelně prováděn.

### ***Katetrová léčba masivní plicní embolie***

Je léčebnou metodou až 3. volby (po trombolýze a kardiochirurgické léčbě) a tudíž je s ní celosvětově poměrně málo zkušeností, chybí větší studie k průkazu účinnosti a bezpečnosti. S dobrým efektem lze použít i běžné katetizační vybavení k mechanické fragmentaci embolů ve větvích plicnice ( pig tail katetr+ J drát, pozn. autora- i vlastní ojedinělá zkušenost), existují však i různá specializovaná instrumentária.

### ***Intervence nekoronárních tepen***

Zákroky jsou principiálně podobné koronárním intervencím. Dělí se dle lokalizace: intervence renální, karotické, intrakraniálních mozkových tepen, periferních tepen.

## **2.3.4. Závěr**

Intervenční kardiologie prodělala velmi bouřlivý rozvoj v minulých 20 letech až do současnosti a stala se tak standardní a zcela nepostradatelnou součástí kardiocenter. V brzké budoucnosti očekáváme zlepšení zobrazovacích technik typu 3D koronarografie, jsou již také první zkušenosti s použitím magnetických nebo mechanických navigačních systémů pro velmi obtížné komplexní PCI, které by jinak byly prakticky neproveditelné. Rovněž v oblasti nekoronárních intervencí lze pozorovat velmi rychlý rozvoj. Intervenční výkony, i přes nezastavitelný technologický pokrok, jsou a vždy budou závislé na lidském faktoru (zručnost, zkušenost, ale i schopnost řešit případné komplikace).

## **2.4. Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií**

(Tomáš Skála)

### **2.4.1. Mechanická funkce srdce a převodní systém srdeční**

Srdce je svalový orgán zabezpečující pumpování krve ke všem orgánům těla. Stáhne se asi 100 000 krát denně, v klidu přečerpá 5-7 tisíc litrů krve za 24 hodin, při zátěži až 5x tolik. Skládá se ze 4 oddílů, jedna síň a jedna komora tvoří pravou část srdce, druhá síň a komora tvoří levou část srdce. Odkysličená krev z celého těla přitéká žilami do pravé síně, ta svým stahem plní krví pravou komoru. Pravá komora pumpuje krev do plic, kde dochází k okysličení krve a odstranění kyslíčnicku uhličitého. Okysličená krev teče z plic do levé síně, z ní pak dále do levé komory. Stah levé komory pumpuje okysličenou krev do celého těla. K tomu, aby se srdce mohlo pravidelně stahovat a pumpovat tak krev bohatou na kyslík k ostatním orgánům lidského těla, potřebuje být pravidelně aktivováno elektrickými impulzy.

Tyto elektrické impulzy vznikají za normálních okolností v horní části pravé srdeční síně v místě s nakupením buněk se speciálními vlastnostmi, které se nazývá sinoatriální (SA) uzel (*viz kap. 2.1.1.*). SA uzel je přirozený kardiostimulátor, který vydává pokyny k stahu celého srdce. Elektrický impulz se ze sinusového uzlu šíří svalovinou pravé síně do síně levé a vede k jejich stažení a napumpování krve do obou komor. Elektrická aktivace síní tedy předchází aktivaci komor. Ze síní se elektrický impulz dostane do komor cestou síňokomorového (atrioventrikulárního - AV) uzlu. AV uzel zpomaluje rychlost přechodu impulzu na komory, díky tomu mají komory dostatek času být naplněny krví ze síní před jejich stahem. Z AV uzlu se dále elektrický impulz šíří na komory přes tzv. Hisův svazek, což je za normálních podmínek jediné místo, odkud se elektrický impulz může dostat ze síní na komory. Z Hisova svazku impulz dále putuje přes Tawarova raménka a Purkyňova vlákna až do svaloviny komor. Touto cestou je svalovina komor symetricky aktivována, což umožňuje koordinovaný stah pravé i levé komory.

## 2.4.2. Poruchy rytmu – arytmie

Normální frekvence srdce je v klidu 60-100 stahů za minutu, kolísá v závislosti na potřebě celého těla. Tento normální rytmus se nazývá sinusovým rytmem. V klidu a při spánku srdeční frekvence klesá, při pohybu či stresu naopak stoupá. Pokud jsou normální tvorba nebo vedení elektrických impulzů narušeny, hovoříme o srdeční arytmii (*viz také kap. 2.1.5.*). Při arytmii může srdce pracovat buď příliš pomalu (bradykardie resp. bradyarytmie) nebo příliš rychle (tachykardie, resp. tachyarytmie). Závažné bradykardie se řeší implantací kardiostimulátoru. Léčba závažných tachyarytmií bývá o něco složitější. Tachyarytmie způsobuje chybná tvorba (změněná rychlost či nesprávné místo vzniku) elektrických impulzů nebo chyba v jejich šíření po srdečním svalu. První mechanismus představují **arytmie fokální** (ložiskové). Druhým mechanismem jsou **reentry tachyarytmie**. Arytmie se dělí dle místa jejich vzniku. Mohou vznikat ve **svalovině síní** (supraventrikulární arytmie) nebo ve **svalovině komor** (komorové arytmie).

### *Výskyt arytmií, jejich dělení, příčina a potíže s nimi spojené*

Výskyt SV tachyarytmií se odhaduje na 2,25 na 1000 osob<sup>11</sup>. Tachyarytmie se obvykle manifestují rychlou srdeční frekvencí, dle typu arytmie může být tep pravidelný nebo nepravidelný. Záchvaty tachyarytmií se projevují různými příznaky, mezi něž patří bušení srdce, slabost, nevykonnost, dyskomfort na hrudníku, dušnost, závratě, pocit na omdlení či plná ztráta vědomí. Pokud není přítomno jiné srdeční onemocnění, pak v době mimo záchvat tachyarytmie většinou pacienti nemají žádné potíže. Charakter potíží při arytmii může lékař napovědět, jakým typem arytmie pacient trpí. Správná diagnóza se nicméně nedá jednoznačně stanovit, pokud není arytmie zachycena na EKG.

Supraventrikulárních tachyarytmií je celá řada. Některé poruchy srdečního rytmu mohou být vyvolány změnou hladiny minerálů (především nízkou hladinou draslíku), změnou hladiny hormonů (především u poruch funkce štítné žlázy), arytmie mohou vznikat při intoxikaci alkoholem, či jiných návykových látek. Tyto příčiny je vždy třeba vyloučit. Jiné supraventrikulární arytmie vznikají na podkladě přítomnosti srdečního onemocnění jako

---

<sup>11</sup> Orejarena LA, Vidaillet H, Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. J Am Coll. Cardiol. 1998;31:150-157.)

je vysoký krevní tlak, ischemická choroba srdeční, závažné chlopní vady či srdeční selhání. Komplexní posouzení zdravotního stavu pacienta je tak nezbytnou součástí stanovení diagnózy. Řada supraventrikulárních arytmií však vzniká bez evidentního zásadního postižení funkce srdce či jiného orgánu pouze na podkladě větší elektrické aktivity buněk srdečního svalu či přítomnosti přídavné dráhy (dalšího spojení síní s komorami mimo normální cestu AV uzlem) v srdci umožňujícího vznik elektrického oblouku. Různé arytmie mají tedy zcela jiné příčiny. I jejich léčba tak není zcela stejná. Zásadní je přesné stanovení diagnózy, tedy typu arytmie a rizika s ní spojeného. Pokud se nepodaří arytmiu zachytit na EKG, pak lze pacientovi nasadit tzv. EKG-Holter, tedy zařízení, které monitoruje EKG po dobu standardně 24 hodin, dle potřeby je možno použít přístroje zaznamenávající EKG po dobu delší, nejčastěji jednoho týdne. Pokud ani EKG-Holter neodhalí příčinu bušení srdce, pak lze zvážit přímé vyšetření srdce tzv. elektrofyziologickým vyšetřením (viz dále - katetrizační ablace). Stanovení typu arytmie lékaři umožňuje vybrat její vhodnou léčbu. Samozřejmostí je léčba případného základního onemocnění, nicméně většinu arytmií je nutno řešit buď podáním léků, tzv. antiarytmik anebo nefarmakologickou léčbou. Antiarytmika mají bohužel jen limitovanou účinnost a skýtají možnost řady nežádoucích účinků. V současné době se tak stále více do popředí dostávají metody nefarmakologické léčby, u řady typů arytmií je vhodné tyto metody pro jejich minimální riziko a vysokou účinnost použít spíše nežli zkoušet efekt antiarytmik<sup>12</sup>.

### 2.4.3. Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií

#### *Katetrizační ablace*

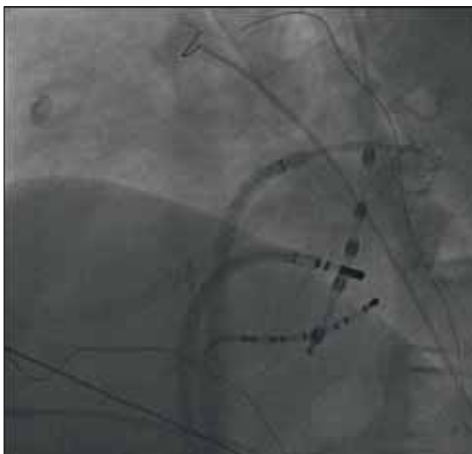
Nejčastějším způsobem léčby většiny supraventrikulárních tachyarytmií v dnešní době je katetrizační ablace. Jde o minimálně invazivní operační zákrok na srdci, který se ve většině případů provádí bez celkové narkózy. Po místním znecitlivění (výkon je tak prakticky nebolestivý) se zavádějí srdeční cévky (tzv. katetry) vpichem do velkých žil (případně tepny) v tříselech (*obr. 2.49*).

*Obr. 2.49. - Instrumentárium pro katetrizační ablací fibrilace síní (a). Zavaděče (tzv. sheathy) v tříselech pacienta při ablací. Skrz sheathy se zavádějí katetry, diagnostické i oblační (b).*



<sup>12</sup> Fiala M. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu supraventrikulárních tachyarytmií. Supplementum Cor Vasa 2005; 47(9): 18–39.

Katetry lze manuálně ovládat, po jejich zavedení cestou tříselných cév se posouvají cévami až do srdečních dutin (**obr. 2.50**), kde se umístí na různých místech v kontaktu se srdeční stěnou a tak umožňují snímat speciálními elektrodami EKG přímo z ohraničených míst v srdci a rovněž také srdce stimulovat, tedy elektrickými impulsy podněcovat k mechanickým stahům.



*Obr. 2.50. - Skiaskopický (rentgenový) obraz rozmístění katetrů v srdci pacienta při katetri-zační ablací.*

Snímáním EKG (**obr. 2.51**) a cílenou stimulací srdce lze přesně zjistit stav převodního srdečního systému a odhalit tak jeho možné abnormality, přítomnost dráhy umožňující vedení elektrického impulsu mimo normální převodní systém, abnormálně aktivní místa srdeční svaloviny či jiné odchylky v tvorbě a přenosu elektrického impulsu umožňující vznik a šíření arytmií.



*Obr. 2.51. - In-trakardiální elektro-kardiografický záznam (EKG snímané katetrem zevnitř srdce) při běžící arytmií.*

Pokud se rozhodneme konkrétní arytmií jednou provždy zrušit, přistupujeme k tzv. **katéetrové ablacii**, při které se speciálním katéetrem převádí na koncovou elektrodu tzv. radiofrekvenční (RF) energie. Alternativně se méně často používají i jiné zdroje energie, především cryoablace (hluboké zmrazení srdeční svaloviny), naprosto výjimečně pak mikrovlnná, laserová, infračervená a ultrazvuková energie. RF energie zůstává a zřejmě ještě dlouho zůstane dominantním zdrojem energie pro katetrizační ablace.

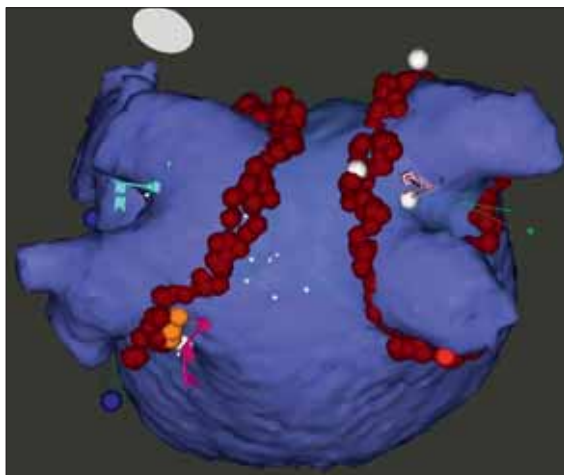
Standardní RF energie je střídavý proud o frekvenci 500 KHz, vytvářený generátorem RF energie, který je aplikován mezi koncovou částí ablačního katéetru a indierentní elektrodou o výrazně větší rozloze (100-250cm<sup>2</sup>) umístěnou na kůži povětšinou zad pacienta. RF proud má největší hustotu v těsné blízkosti hrotu ablačního katéetru, velmi výrazně klesá se vzdáleností od katéetru. Tato energie tak zahřeje jen ohraničený okrsek srdeční tkáně o poloměru i hloubce cca do 5mm, čímž v dané oblasti vytvoří drobnou jizvu, která trvale znemožní vedení elektrické energie v daném místě. Toto tzv. „pálení“ pacient obvykle necítí nebo je snesitelné, pokud je pacientem vnímáno nepříjemně, jsou mu podány léky proti bolesti. Fokální (z jednoho ložiska vznikající) arytmie se řeší spálením tohoto ložiska. Tzv. reentry arytmie, závislé na přesně definovaném okruhu běhu elektrického vzruchu v srdci se řeší buď přesnou lokalizací a přetnutím přídatné dráhy (a tak rozpojením elektrického okruhu) či nalezením a přepálením místa, které je pro udržení okruhu kritické (což si lze představit jako přehrazení soutěsky mezi horami, v srdci jde o úzké místo mezi dvěma anatomickými strukturami, jakými jsou např. chlopně).

Některé arytmie jsou nicméně ve svém vzniku daleko složitější. Složitější je tak i jejich řešení. Mezi v současné době katetrizační ablací nejčastěji řešené supraventrikulární tachyarytmie patří tzv. **fibrilace síní**. Podkladem fibrilace síní je kroužení elektrických vzruchů v obou srdečních síních po různě se měnících okruzích. Tato nekoordinovaná elektrická aktivita má za následek ztrátu stahování síní a tak i jejich čerpací schopnosti s městnáním krve a obvykle i rychlý převod vzruchů z velmi rychle chaoticky se stahujících síní na srdeční komory, což vede v rychlou a nepravidelnou srdeční akci. Katetrizační ablací se tato arytmie léčí izolováním tzv. plicních žil, tedy obkroužením žil vedoucích krev z plic do levé síně z jejichž svaloviny nejčastěji vzniká elektrická aktivita spouštějící fibrilaci síní. Tímto obkroužením žil, tedy popálením svaloviny síní okolo ústí plicních žil RF energií, je izolována ostatní svalovina síní, elektrická aktivita z plicních žil tak již na síně nemůže přejít a dát tak vznik fibrilaci síní. U řady pacientů, kteří mají tuto arytmií jen občas, takovýto zákrok stačí k zamezení jejího vzniku. U řady dalších je však již svalovina síní natolik změněna, že k vzniku a udržení fibrilace síní již aktivita z plicních žil není potřebná a arytmie dokáže vzniknout i přetrvat i přes případnou izolaci plicních žil. U těchto pacientů je nutné RF energií vytvořit linie přemostující různé části levé síně, tak aby se co nejvíce zabránilo vzniku a udržení arytmie.

Takto složitě zákroky již nelze přesně provádět pouze pod skiaskopickou (rentgenovou) kontrolou (*obr. 2.50*), což na většinu lehčích zákroků stačí, a je nutné použít tzv. 3D mapování<sup>13</sup>, s vytvořením virtuální mapy cílové srdeční struktury v počítači (*obr. 2.52*).

---

<sup>13</sup>Bulava A. Zobrazovací techniky a obrazová integrace v katéetrové léčbě fibrilace síní – přehled problematiky a vlastní zkušenosti. *Interv Akut Kardiol* 2011; 10(3): 114–120.



*Obr. 2.52. - 3D-mapa levé síně při katetrizační ablací fibrilace síní (CARTO3)*

Katetrizační ablace je invazivní zákrok, může tak být spojen s výskytem komplikací. Závažnější komplikace se vyskytují jen velmi zřídka (cca v 0,5 – 2 % případů), většinou jde o poškození cévy v místě vpichu, poškození stěny srdce, vznik krevní sraženiny v cévě nebo v srdci a infekce. Případná úmrtí spojená s výkonem jsou velmi vzácná (na úrovni necelého promile, tj. méně než 1 na 1 000 výkonů). Je nezbytné si však uvědomit, že neléčené arytmie jsou spojeny s daleko vyšším procentem závažných komplikací. Katetrizační ablace je tak po právu považována za bezpečnou metodu léčby arytmií. Tato metoda je ale především unikátní proto, že u většiny nemocných dokáže zcela odstranit poruchu srdečního rytmu a umožnit tak naprosté vyléčení.

### ***Kardiochirurgická léčba supraventrikulárních tachyarytmií***

Chirurgická léčba supraventrikulárních tachyarytmií se v současné době používá prakticky jen pro léčbu fibrilace síní pomocí obkružujících a lineárních lézí v levé srdeční síni. Obvykle se provádí jako součást kardiochirurgického výkonu, který je třeba provést pro jiný důvod, např. pro nutnost korekce chlopenní vady. S rozvojem miniinvazivních technik se rozšiřuje i možnost použití chirurgické léčby fibrilace síní a to zejména u pacientů s výraznějším primárním postižením srdce. Chirurgická léčba fibrilace síní je nicméně spojena s výrazně vyšším procentem závažných komplikací nežli léčba katetrizační<sup>14</sup>.

### ***Závěr***

Nefarmakologická léčba supraventrikulárních tachyarytmií je v současné době již zavedená metoda s vysokou účinností a s minimální četností komplikací, která je prakticky u všech typů arytmií účinnější než medikamentózní léčba antiarytmiky.

---

<sup>14</sup>Boersma L.V.A. Castella M., Boven W, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST). A 2-Center Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2012;125:00-00. Published online before print November 14, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047..

## 2.5. Perspektivy využití genetiky v kardiologii

(Jana Petřková)

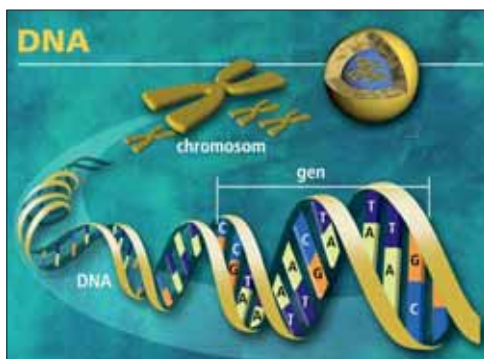
### 2.5.1. Úvod

V posledních desetiletích je genetika nedílnou součástí všech medicínských oborů, včetně kardiologie. Za zakladatele genetiky je považován Johann Gregor Mendel a Mendelovy zákony dědičnosti mají dodnes význam při sledování monogenně dědičných chorob (*obr. 2.53*).

*Obr. 2.53.* - Johann Gregor Mendel, přírodovědec německé národnosti - nar. 1822 v Hynčicích, zemřel 1884 v Brně



Moderní lékařská genetika se jako obor se formovala ve 40. – 50. letech minulého století, kdy byla definována nositelka genetické informace – dvoušroubovice DNA. V roce 2000 byla ukončena sekvenční analýza lidského genomu a je známa primární struktura, tj. pořadí nukleotidů lidské DNA - projekt „Lidský genom“ – Human Genome Project. Kompletní genové zmapování lidských chromosomů, identifikace a přesná lokalizace všech lidských genů bude náplní výzkumu v dalších letech.



*Obr. 2.54.* - Schéma primární struktury chromosomu. Struktura DNA byla popsána r. 1953 vědci F.H.C. Crick, J.D. Watson a M.H.F. Wilkins ; v r. 1962 obdrželi za svůj objev Nobelovu cenu.

Za geneticky podmíněná onemocnění se považují chromozomální aberace, monogenně dědičné choroby, multifaktoriálně nebo polygenně podmíněné nemoci. Asi 1% naší populace má vrozenou chromosomální aberaci, 10% populace má monogenně dědičná onemocnění a 80% populace v průběhu života onemocnění některou multifaktoriálně dědičnou chorobou.

### **Chromosomální aberace**

Genetická diagnostika je především aplikována v pediatrické praxi, a to zejména v diagnostice vrozených chromosomálních aberací a geneticky podmíněných syndromů, z velké části spojených s výskytem vrozených vad srdce.



## 2.5.2. Monogenně (mendelovsky) dědičná onemocnění

V současnosti známe více než 50 kardiologických onemocnění, za které jsou zodpovědné mutace v jednom genu. Onemocnění nemusí mít úplnou penetranci – tzn. že ne každý nositel mutace vyvine fenotyp onemocnění, penetrance může být závislá na věku. Molekulárně genetická diagnostika není screeningová metoda, která vyšetří celý genom a „něco se najde“. Diagnostika DNA je možná pouze na základě přesně stanovené klinické diagnózy nebo několika selektovaných diagnóz. Způsob genetického přenosu určuje riziko pro příbuzné. U autozomálně dominantního znaku je riziko postižení příbuzných 1. stupně 50%. U autozomálně recesivních znaků je riziko postižení dvou heterozygotů 25%. U gonosomálně recesivních znaků bude mít žena přenašečka 50% riziko postižení synů a 50% riziko přenašečství u dcer, postižený muž bude mít zdravé syny a dcery přenašečky. Potvrzením nebo vyloučením stejné mutace u pokrevně příbuzného probanda je možné určit, zda je ohrožen stejnou nemocí a nebo je bez rizika nemoci. V případě identifikace příčinné mutace u postiženého probanda, přesná DNA diagnostika všech jeho příbuzných identifikuje jedince s rizikem onemocnění. Mezi monogenně (mendelovsky) dědičná onemocnění řadíme geneticky podmíněná onemocnění srdečního svalu, genetická onemocnění srdečního rytmu a vedení a onemocnění pojivových tkání se srdeční manifestací.

### *Genetické nemoci srdečního svalu*

**Hypertrofická kardiomyopatie (HKM)** je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, klinicky je charakterizováno nejasnou hypertrofií srdečního svalu. Prevalence HKM je 1:500 u mladých dospělých. V roce 1990 byla jako první kauzální mutace určena záměna argininu za glutamin na kodonu 403 v  $\beta$ -myozinovém těžkém řetězci. Od té doby bylo diagnostikováno více než 300 dalších mutací v genech, které kódují sarkomerické proteiny. Jsou popsány mutace, které jsou spojeny s vysokým rizikem náhlé smrti a s rizikem výrazné hypertrofie srdečního svalu. HKM je jednou z příčin úmrtí mladých sportovců do 35 let.

**Dilatační kardiomyopatie (DKM)** je onemocnění manifestující se dilatací levé komory a poklesem její kontraktility. Prevalence DKM je 40:100 000 jedinců. Byly nalezeny mutace v genech pro sarkomerické proteiny a proteiny cytoskeletu.

**Restriktivní kardiomyopatie (RKM)** je vzácné onemocnění, byla popsána familiární forma.

**Arytmogenní kardiopatie pravé komory (ARVC)** je důležitou příčinou náhlé smrti u mladých zdravých jedinců. U postižených jedinců patologicky dochází k náhradě srdečních myocytů tukovou tkání a fibrózou. Odhadem je 30-50% onemocnění familiárních s nejčastěji autozomálně dominantní dědičností.

### *Genetické nemoci srdečního rytmu a vedení*

**Brugadův syndrom** je charakterizovaný synkopou nebo náhlou srdeční smrtí při normálním srdci a charakteristickém EKG obrazu s elevacemi ST ve V1-3. Synkopy a náhlá srdeční smrt jsou způsobeny polymorfní komorovou tachykardií nebo fibrilací komor. Bylo určeno více než 60 mutací v genu sodíkového kanálu SCN5A.

**Syndrom dlouhého QT (LQTS)** je onemocnění depolarizace komor. Na EKG dochází k prodloužení QT intervalu. Klinicky se manifestuje synkopami a náhlou srdeční smrtí při polymorfni komorové tachykardii a fibrilaci komor. Je popsán autozomálně dominantní syndrom LQTS (Romanův-Wardův syndrom) a autozomálně recesivní syndrom dlouhého QT (Jervellův a Lange-Nielsenův).

**Jsou známy i jiné genetické nemoci srdečního rytmu a vedení**, např.: syndrom krátkého QT, progresivní familiární srdeční blokáda, katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie, sick sinus syndrom, familiární fibrilace síní, familiární Wolfův-Parkinsonův-Whiteův syndrom

### ***Onemocnění pojivových tkání se srdeční manifestací***

**Marfanův syndrom** je primárním onemocněním pojivové tkáně s odhadovaným výskytem 1:5000 osob. Onemocnění je autozomálně dominantní. Vedoucí příčinou smrti je disekce aorty.

### **2.5.3. Komplexní, polygenní onemocnění**

U polygenních onemocnění s epidemickým výskytem jako je např. ischemická choroba srdeční, hypertenzní choroba anebo diabetes mellitus či metabolický syndrom jsou všechny dílčí fyziologické a biologické pochody řízené několika geny. Predispozice každého jedince je založena na individuální genetické variabilitě. Fenotypový projev nemoci je modifikován zevními vlivy a způsobem života.

V posledních letech došlo k rozvoji metodického arzenálu pro výzkum molekulární podstaty komplexních, polygenních onemocnění. K dispozici jsou stále přesnější laboratorní metodiky pro detekci často i velkého počtu mutací a polymorfismů, zejména typu SNP (single nucleotide polymorphism, jednonukleotidový polymorfismus). SNP jsou nejčastěji nalézanou genetickou změnou v lidské populaci. Pro mapování / identifikaci genetických faktorů komplexních onemocnění se stále využívá strategie kandidátních genů a to ve formě klasických asociačních studií nebo celogenomových asociačních studií (genome wide association studies, GWAS). Asociační studie mapují výskyt SNP v lidském genomu a snaží se najít souvislost s často se vyskytujícími onemocněními. Jsou sledovány SNP s očekávanou úlohou v patogeneze onemocnění a je statisticky hodnocen jejich výskyt u skupin osob postižených daným onemocněním a zdravých dobrovolníků. Jako kandidátní pro dané onemocnění jsou označovány SNP, které se vyskytují významně častěji ve skupině nemocných než ve skupině zdravých kontrol. Podle současných představ genetická výbava do značné míry určuje, jak bude organismus reagovat na škodlivé agens a dojde-li ke vzniku nemoci. Molekulární biologie a epidemiologie umožňuje sledovat vztah mezi genetickou výbavou a výskytem nemoci. Genetický výzkum tak krok za krokem prohlubuje naše znalosti o patogeneze a diagnostice chorob.

### **2.5.4. Farmakogenetika, farmakogenomika – využití v léčbě pacienta**

Farmakogenomika se zabývá studiem závislosti mezi léčebnou odpovědí pacienta na podaný lék a jeho genetickou informací. Je snaha nalézt individuální maximálně účinné

a přitom bezpečné dávkování léčivých přípravků, které bude „ušité“ na míru podle genetického profilu pacienta. Už dnes je možno pomocí vyšetření DNA optimalizovat druh a dávkování některých léků, např. léčiva metabolizovaná cytochromy P450. Takovým příkladem využití genotypizace je např. léčivo warfarin, lék proti trombóze (antikoagulans).

## **Warfarin**

Kumariny, antagonisté vitamínu K, v našich podmínkách především warfarin [derivát monokumarinu: 3-(alfa-acetonylbenzyl) – hydroxykumarin], jsou užívány k dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě více než 50 let. Léčivo warfarin je racemická směs, která je tvořena dvěma optickými izomery S a R, které se navzájem liší rychlostí metabolismu a účinkem, S (-) izomer vykazuje 3–5× větší antikoagulační účinek proti R (+) izomeru. Biotransformuje se v játrech prostřednictvím oxidáz, především izoformou CYP2C9. Warfarin působí jako kompetitivní inhibitor vitamin-K-2,3 epoxid reduktázy (respektive podjednotky tohoto enzymu VKORC1) potlačuje regeneraci oxidované formy vitamínu K. Při depleci redukované formy vitamínu K, vážne karboxylace kyseliny glutamové, která je nutná pro syntézu aktivní formy celé řady koagulačních faktorů (faktor II, VII, IX, X) a antikoagulačních faktorů (proteinu C a S).

Zvýšený výskyt nežádoucích účinků při léčbě warfarinem, obávané je především riziko krvácení, velmi úzce souvisí s vysokou interindividuální variabilitou potřebné léčebné dávky, tu podmiňují také genetické dispozice, tj. variabilita (polymorfismus) genů pro enzymy, které se podílejí na metabolizaci warfarinu. Dva stěžejní geny jsou zodpovědné až za 50% variabilitu účinku.

## **CYP2C9**

V roce 1995 Furuya et al. poprvé popsali asociaci polymorfismu cytochromu CYP2C9 s potřebnou dávkou warfarinu. *CYP2C9\*1* je standardní (tj. „normální“, „běžná“) genetická varianta s normální metabolizací warfarinu. Klinicky významné jsou polymorfní varianty *CYP2C9\*2* (rs1799853) a *CYP2C9\*3* (rs1057910). V populaci bělošského kavkazského původu se varianta *CYP2C9\*2* vyskytuje u 12% populace, *CYP2C9\*3* u 7–9% populace. Pacienti mohou být homozygoti pro každou z rizikových alel (např. *CYP2C9\*2/\*2*) nebo heterozygoti (např. *CYP2C9\*1/\*2*). Oproti homozygotům standardní alely *CYP2C9\*1/\*1*, nosiči variantní alely *CYP2C9\*2* a nosiči alely *CYP2C9\*3* potřebují nižší dávku warfarinu a mají zvýšené riziko krvácivých komplikací ve srovnání s pacienty se standardní alelou.

## **VKORC1 (vitamin K epoxid reductase complex subunit 1)**

Podjednotka VKORC1 reduktázy vitamínu K je cílovým místem působení warfarinu. Vlastní antikoagulační efekt warfarinu je vyvolán inhibicí vitamin K-epoxid reduktázy (VKORC1). Léčebnou odpověď na warfarin významně ovlivňuje polymorfismus reduktázy vitamínu K, respektive jeho podjednotky VKORC1. Gen pro VKORC1 byl nalezen v roce 2004 a prakticky současně byly popsány mutace, které mohou být zodpovědné jak za vrozený krvácivý stav při mnohočetném defektu koagulačních faktorů (vitamin K-dependent clotting factor deficiency – VKCFD2), tak za rezistenci na warfarin.

Genotyp VKORC1-1639AA je charakteristický pro pacienty více senzitivní na warfarin, zatímco pacienti s genotypem GG jsou k terapii méně senzitivní.

V roce 2009 proběhla ve Švédsku celogenomová asociační studie (GWAS, Genome-Wide Association Study), která sledovala stovky tisíc jednonukleotidových polymorfismů u pacientů, kteří užívali warfarin. Tato studie potvrdila jako dva hlavní signály – kandidátní geny v oblasti CYP2C9 a VKORC1.

Klinický význam je závislý na množství variantních alel v genotypu daného jedince, či zda se jedná o heterozygoty nebo homozygoty. Nejvíce rizikové se jeví nosičství všech tří rizikových alel (CYP2C9\*2, \*3 a VKORC1-1639 A).

Existují algoritmy k výpočtu dávky warfarinu, které zahrnují do výpočtů jak výsledky genotypizace CYP2C9 a VKORC1, tak i klinické informace.

Polymorfismy CYP2C9 a VKORC1 lze dnes rutinně stanovit. Nejčastěji se využívá PCR v reálném čase. Na našem pracovišti pro identifikaci jednotlivých mutací a polymorfismů příslušných enzymů používáme novou technologii „MassArray“, která přináší kombinaci hmotnostní spektrometrie a molekulární biologie spolu s pokročilou softwarovou analýzou dat (přístroj SEQUENOM, laboratoř kardiomuogenetiky) – *obr. 2.55.*



*Obr. 2.55.- Genetický analyzátor zn. SEQUENOM, který kombinuje metody hmotnostní spektrofotometrie, molekulární biologie s pokročilou softwarovou analýzou.*

## 2.5.5. Závěr

Jednou z rozvíjejících se oblastí je aplikace genetických přístupů v kardiologii. Diagnostika monogenně dědičných onemocnění se stává součástí specializovaných kardiologických center. Nyní jsme schopni využít znalosti genetiky k diagnostice některých onemocnění, hledáme spojitost s faktory modifikujícími průběh nemoci. Velmi intenzivně probíhá výzkum na poli komplexních kardiovaskulárních nemocí, zejména ischemické choroby srdeční. Rutinní součástí vyšetřovacích algoritmů stává stanovení profilu genů, které ovlivňují metabolizaci antiagregačních a antikoagulačních léků. V budoucnu lze očekávat využití těchto informací např. k monitoraci účinnosti léčby, léčebných interakcí a predikci možných vedlejších účinků léků. Vývoj informací na tomto poli a propojení s klinickou medicínou umožní využití genomických a proteomických informací k individualizaci přístupu k nemocnému a rozvoj tzv. personalizované medicíny. Využití genomických a proteomických informací např. k individualizaci antitrombotické či jiné léčby, jsou první kroky k širšímu použití těchto technik personalizované medicíny. Částečně podpořeno projektem IGA UP LF\_2010\_008,CZ.1.05/2.1.00/01.0030.

Doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.

MUDr. Dan Marek, Ph.D.

MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

MUDr. David Richter

MUDr. Tomáš Skála, Ph.D.

RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.

## **Kardiologie 3. tisíciletí**

Výkonný redaktor: Prof. RNDr. Tomáš Opatrný, Dr.

Odborný redaktor: RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Kreiselová

Technický redaktor: Books print s.r.o., I.P.Pavlova 69, Olomouc 772 00,  
www.booksprint.cz

Návrh obálky: Vlastislav Bič

Publikace je určena jako vzdělávací materiál pro účastníky projektu Od fyziologie k medicíně – integrace vědy, výzkumu odborného vzdělávání a praxe (CZ.1.07/2.3.00/09.0219)

© Univerzita Palackého v Olomouci, 2011

Křížkovského 8, 771 47 Olomouc

www.upol.cz/vup

e-mail: vup@upol.cz

Olomouc 2011

Neoprávněné užití tohoto díla je porušením autorských práv a může zakládat občanskoprávní, popř. trestněprávní odpovědnost.

Tato publikace neprošla redakční jazykovou úpravou.

© Čestmír Číhalík, Dan Marek, Jana Petřková, David Richter, Tomáš Skála, Ivana Fellnerová 2011

1. vydání

ISBN 978-80-244-2937-3

Neprodejné

Katedra zoologie, Přírodovědecká  
fakulta UP Olomouc



I.interní klinika-kardiologická  
Fakultní nemocnice Olomouc



**VYDALA UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI 2011**  
**ISBN 978-80-244-2937-3**