

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Perioperační poranění myokardu: naše vina, nebo zánět?

Skarvan K.

Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel, Švýcarsko

Anest intenziv Med. 2018;29:14–22

SOUHRN

Zhruba u jednoho z deseti pacientů podrobujících se větším nekardiálním operacím dochází v prvních pooperačních dnech k abnormálnímu vzestupu hladiny vysoce citlivého srdečního troponinu, nasvědčujícímu poranění myokardu. Většina těchto pacientů nemá příznaky ani známky ischemie nebo infarktu myokardu. Přesto mají zvýšené riziko 30denní a dlouhodobé úmrtnosti ze všech příčin a riziko zvýšeného výskytu závažných komplikací srovnatelné s prognózou infarktu myokardu typu 2. Toto poranění myokardu se považuje za následek kritické nerovnováhy mezi potřebou a nabídkou O_2 v myokardu. Po přehledu patofyziologie, klinické problematiky a prevence této komplikace je navrženo alternativní vysvětlení mechanismů způsobujících nekrózu kardiomyocytů se zaměřením na roli zánětu.

KLÍČOVÁ SLOVA

vysoce citlivý srdeční troponin – nekardiální chirurgické zákroky – poranění myokardu – ischemie – úmrtnost – komplikace – zánět – statiny

ABSTRACT

Skarvan K.: Perioperative myocardial injury: Our fault or inflammation?

In approximately one in ten patients undergoing major non-cardiac surgery, abnormal increases in plasma levels of high sensitivity cardiac troponin occur during the first postoperative days, suggesting postoperative myocardial injury. Most of these patients have no signs or symptoms of myocardial ischaemia or infarction. Nonetheless, they are at increased risk of both 30-day and long-term all-cause mortality as well as higher incidence of major cardiovascular adverse events, comparable to type 2 postoperative myocardial infarction. The myocardial injury is deemed to result from critical imbalance of myocardial O_2 demand and supply. The pathophysiology, clinical implications and prevention of this condition are reviewed, and an alternative interpretation of the mechanisms causing cardiomyocyte necrosis – inflammation – is presented.

KEYWORDS

high sensitivity cardiac troponin – non-cardiac surgery – myocardial injury – ischaemia – mortality – adverse events – inflammation – statins

ANESTEZIOLOGICKÁ PÉČE O NEMOCNÉ S ISCHEMICKOU CHOROBU SRDEČNÍ

Trpí náš pacient ischemickou chorobou srdeční (ICHS)? To je jedna z důležitých otázek, kterou musíme při vyšetření pacienta připravujícího se na nekardiální chirurgický zákrok zodpovědět. Víme totiž, že ICHS představuje zvýšené riziko perioperačních komplikací a vyžaduje si tomu-to riziku přizpůsobenou anesteziologickou péči. Bylo to známo již pionýrům našeho oboru. Na začátku minulého století více než 40 % nemocných s infarktem myokardu v anamnéze nepřežilo elektivní nekardiální operace. Vysoká mortalita pochopitelně zneklidňovala chirurgy a při hledání

příčin se anesteziologie, tehdy ještě v plenkách, stala obětí beránkem. Významný americký internista H. M. Marvin prohlásil v roce 1928: „It is far more important to select the proper anesthetist than it is to select the proper anesthetic.“ Za tímto provokativním výrokem se zřejmě skrývalo více než zrno pravdy. Ještě o 57 let později museli S. Slogoff a A. S. Keats, kteří v bostonské MGH nemocnici studovali souvislost mezi intraoperační ischemií a infarktem myokardu, dát Marvinovi za pravdu: ve své prospektivní studii odhalili anesteziologa číslo 7 jako nezávislý rizikový faktor. Jeho pacienti s ICHS trpěli signifikantně častěji tachykardií, ischemií, a jak se dalo očekávat, i perioperačním

infarktem myokardu. Od té doby ale zaznamenala anesteziologie pozoruhodný vývoj. Dnes bychom díky pečlivému předoperačnímu posouzení rizika, individuální přípravě nemocného, správné volbě anesteziologického postupu, cílené monitoraci, účinné pooperační analgezií a včasné intervenci při hrozících komplikacích měli být schopni své pacienty s ICHS chránit před nežádoucími vlivy perioperačního stresu. Současné zásady perioperační péče o nemocné s chorobami srdce jsou shrnuty ve směrnicih Evropské (ESC) a České kardiologické společnosti (ČKS) [1]. Je třeba si ale uvědomit, že péče o operované se zvýšeným kardiálním rizikem nesmí být omezena pouze na operační sál, ale musí být především zajištěna i v pooperačním období.

HROZBA PERIOPERAČNÍHO INFARKTU MYOKARDU

Nejzávažnější kardiální komplikací je *perioperační infarkt myokardu* (PIM) a s ním související náhlá srdeční smrt, kardiogenní šok a akutní srdeční selhání. V prospektivních studiích, v nichž autoři diagnostikují PIM podle předem definovaných kritérií, se jeho výskyt pohybuje kolem 3–14 % [2–5]. Velké databáze spoléhající se pouze na ICD 9–10 kódy udávají výskyt podstatně nižší, kolem 1 % [6]. I když výskyt PIM v posledních desetiletích poklesl a pravděpodobnost ho přežít signifikantně stoupla, zůstává PIM s mortalitou 5–18 % i nadále závažnou komplikací nekardiálních chirurgických zákroků [3, 7, 8].

Musíme si tedy přiznat, že i přes nepopíratelné pokroky posledních let operační riziko nemocných s ICHS není nulové. Nákladné pokusy o prevenci ischemických komplikací, např. předoperační revaskularizací nebo farmakologickou prevencí, třeba rutinním předpisováním betablokátorů, se nesesetkaly s úspěchem. Invazivní přístup k PIM s pokusem o *časnou revaskularizaci* je v současnosti spíše výjimkou. Tato zdrženlivost jistě souvisí s dosažitelností invazivní kardiologické služby a též s rizikem krvácení v prvních dnech po operaci. Výsledky časně revaskularizace nejsou navíc příliš povzbudivé. Nemocniční úmrtnost nemocných s PIM, kteří podstoupili PCI (perkutánní koronární intervenci), je vyšší než úmrtnost PCI po spontánním infarktu [6, 9].

SRDEČNÍ TROPONIN V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

Nový a v podstatě nečekaný pohled na patofyziologii perioperačních náhlých příhod nám umožnilo sledování hladin *srdečního troponinu* (cTn). Měření srdečních troponinů T (cTnT) a I (cTnI) bylo zavedeno do klinické praxe v 90. letech minulé-

ho století za účelem diagnostiky akutních koronárních syndromů, zejména akutního infarktu myokardu. Vysoká specifita cTn garantuje, že cTn nalezený v plazmě pochází z kardiomyocytů a je známkou jejich poškození. Brzy se ukázalo, že cTn se také často objevuje v prvních dnech po nekardiálních operacích, často v souvislosti s protrahovanými ischemickými epizodami v EKG [10]. V našem vlastním souboru cévněchirurgických pacientů předpověděla abnormální hladina cTnI po operaci nejen nemocniční, ale i dlouhodobou úmrtnost během 12 měsíců po operaci [11]. Tento vztah mezi pooperační patologickou hodnotou cTn a prognózou operovaných pacientů byl opakovaně prokázán v celé řadě studií [4, 5, 12].

VYSOCE CITLIVÝ SRDEČNÍ TROPONIN

Analytické metody pro měření cTnT a cTnI v plazmě byly dále vyvíjeny a vyvrcholily zavedením tzv. *vysoce citlivých* (*high sensitive, hs*) *esejí 4. a 5. generace cTn do praxe* [13–15]. Jako *horní referenční meze hscTn* platí hodnoty přesahující 99. percentil distribuce hodnot měřených v souboru zdravých osob. Pomocí hscTn se podařilo prokázat přítomnost cTn i u zjevně zdravých dospělých osob a u sportovců po extrémních vytrvalostních zátěžích. Zde se však zpravidla jedná o nízké hladiny mezi nulou a horní referenční (99%) hranicí. V těchto případech se zřejmě nejedná o nekrozu kardiomyocytů, ale o jiný („benigní“) mechanismus vyplavení cTn do oběhu v procesu stárnutí nebo akutního přetížení komor [16]. Nicméně se při dlouhodobém sledování hladin hscTn u stárnoucí populace ukázalo, že čím jsou tyto „normální“ hladiny vyšší a čím rychleji se zvyšují v čase, tím vyšší je riziko kardiálních komplikací a předčasné smrti [17].

U nemocných se stabilní ICHS svědčí přítomnost hscTn v oběhu o zvýšené aktivitě aterosklerotického procesu a horší prognóze [18]. To znamená, že hscTn již nepředstavuje pouze kvalitativní marker potvrzující nebo vylučující nekrozu, ale *marker kvantitativní*, umožňující odhadnout množství uvolněného cTn a rozsah nekrozy. Jak se dalo očekávat, závislost mezi hladinou hscTn a *krátkodobou, stejně jako dlouhodobou mortalitou a morbiditou* byla prokázána v četných studiích u nemocných podrobujících se nekardiálním chirurgickým zákrokům.

MINS – PORANĚNÍ MYOKARDU V DŮSLEDKU NEKARDIÁLNÍCH CHIRURGICKÝCH ZÁKROKŮ

Pro nález izolovaného pooperačního vzestupu hladiny hscTn, který nesplňuje kritéria infarktu myokardu (PIM), se začal používat výraz MINS (*Myocardial Injury after Noncardiac Surgery*) [19]. Dnes není pochyby o tom, že MINS je nezávislým rizi-

kovým faktorem nemocniční a dlouhodobé (až do 2 let sledování) mortality a pooperačních komplikací. K překročení horní hraniční hodnoty hscTn, a tím k průkazu *nekrózy kardiomyocytů* dochází po nekardiálních operacích v 8 až 22 % [4, 5, 12, 19]. Jednotná kritéria pro diagnostiku MINS zatím chybí. Zásadně považujeme za MINS perioperační poranění (nekrózu) myokardu, které na rozdíl od PIM není doprovázeno známkami ischemie myokardu. Za průkaz nekrózy platí nález hladiny hscTn převyšující horní referenční hodnotu 99. percentilu normální populace. Pro hscTnT (Elecsys Roche Diagnostics) tato hodnota obnáší 14 ng/l a pro hscTnI (Architect Abbott) 26 ng/l. Ukázalo se, že muži mají vyšší hodnoty cTn než ženy, a proto se doporučuje používat specifických hodnot pro muže a ženy: 15 a 10 ng/l hs cTnT a 34 a 16 ng/l hscTnI. V publikovaných studiích byly použity pro diagnózu MINS i vyšší prahové hodnoty, např. 20 nebo 30 ng/l hscTnT nebo 60 ng/l cTnI, které byly identifikovány jako statisticky významné a nezávislé prediktory pooperační mortality.

Jelikož až 25 % nemocných má zvýšenou hladinu hscTn již *před operací*, je nutno brát v úvahu i vzestup a pokles hladiny hscTn v čase. V případě hscTnT je jak absolutní rozdíl > 5 ng/l mezi dvěma hodnotami, tak >14 až >40 ng/l mezi hodnotou před- a pooperační, tak relativní změna hodnot o 50 nebo 100 % rovněž nezávislým prediktorem úmrtnosti. V nejnovější studii VISION byla diagnóza MINS postavena buď na minimálně jedné hodnotě v rozmezí ≥ 20 –65 ng/l hsTnT spolu s absolutní změnou > 5 ng/l, nebo na jediné hodnotě > 65 ng/l hsTnT [22]. Přetrvávající rozdíly v diagnostice MINS mají pochopitelně také vliv na jeho četnost.

Mezi výškou maximálních pooperačních hladin hscTn a rizikem mortality existuje přímá závislost. Studie VISION používající hscTnT 4. generace prokázala, že špičkové pooperační hodnoty hscTnT v rozmezí < 10 – > 300 ng/l byly spojeny se stoupajícím rizikem nemocniční úmrtnosti od 1 % až do 16 %. Autoři odhadli, že MINS může být zodpovědné až za 34 % úmrtí v 30 dnech po operaci [19]. Zvýšené riziko po MINS bylo prokázáno ještě ve druhém roce po operaci, zdá se ale, že po 10–12 měsících zřetelně klesá. Měly by pro načasování elektivních zákroků platit stejná pravidla jako po implantování koronárního stentu?

Vzestup předoperační hladiny hscTn po operaci na dvojnásobek (delta hs cTn = 100 %) lze rovněž považovat za MINS, protože má stejný prognostický význam jako patologické hodnoty pooperační [20]. Pooperační úmrtnost a komplikace spojené s MINS nejsou kupodivu pouze kardiovaskulární, v závislosti na druhu operace a stavu nemocných dokonce převažují *komplikace nekardiální* [21].

NOVÉ STUDIE MINS

Kdo dosud pochyboval o významu pooperační elevace cTn, musel být přesvědčen o závažnosti toho nálezu po uveřejnění druhé části studie VISION. P. Devereaux ji představil na kardiologickém kongresu ACC v březnu 2017 v USA, kde se setkala s neobyčejným zájmem [22]. Do studie bylo zahrnuto přes 21 000 pacientů podrobujících se nekardiálním chirurgickým zákrokům, u nichž byl měřen hscTnT 6–12 hodin a 1.–3. den po operaci a kteří byli sledováni po dobu 30 dnů. Celková třicetidenní úmrtnost obnášela 1,2 %, ale významně stoupala s maximální naměřenou hladinou hscTnT, stejně jako s pooperační absolutní změnou hladiny (delta ≥ 5 ng/l). Třicetidenní úmrtnost pacientů s pooperačními hodnotami > 20 – < 65 ng/l, ≥ 65 – < 1000 ng/l a ≥ 1000 ng/l byla 3,0, 9,1 a 29,6 %. Po vyloučení případů s elevací hscTnT z jiných než ischemických příčin (např. sepse) bylo MINS diagnostikováno u 17,9 % nemocných. Nemocní s předoperačním zvýšením hscTnT byli rovněž vyloučeni a klasifikováni jako neischemické poranění myokardu, přestože u většiny z nich došlo k signifikantnímu vzestupu hscTnT po operaci. Třicetidenní úmrtnost nemocných bez MINS a s MINS byla 0,6 a 4,3 %, u operovaných s MINS a hscTnT ≥ 65 ng/l dokonce 8,8 %. Více než 90 % nemocných s MINS nemělo žádné příznaky ischemie myokardu a autoři znovu upozornili na skutečnost, že bez měření hscTnT by výskyt MINS, této prognosticky závažné komplikace, zůstal neznámý.

V nové studii cévněchirurgických zákroků byly nalezeny zvýšené hladiny hscTnT 4. generace (>10 ng/l) u 29 % operovaných. PIM typu 1 byl diagnostikován ve 3 %, v 5 % se jednalo o PIM typu 2 nebo MINS. Zbývající nemocní měli sice zvýšené hladiny hscTn před operací, ale bez dalšího vzestupu po operaci. Při dlouhodobém sledování až do 5 let po zákroku byla zjištěna významná závislost mezi výškou hladiny hscTnT a úmrtností. Mezi třemi zmíněnými příčinami zvýšených hladin nebyl překvapivě nalezen žádný rozdíl v úmrtnosti. Tento nález svědčí o významné roli předoperačních hodnot při posuzování operačního rizika [23].

PERIOPERAČNÍ INFARKT A PORANĚNÍ MYOKARDU (PIM A MINS)

V důsledku pooperační sedace a analgezie, někdy i protražované normalizace kognitivní funkce, chybí v převážné většině případů PIM typická bolest nebo jiné varovné příznaky. Diagnóza PIM se proto opírá o abnormální vzestup a pokles hladiny kardiálních biomarkerů a ischemické změny v EKG. Perioperační infarkt myokardu se zvýšením segmentů ST (STEMI) a patologickou hodnotou cTn představuje *typ 1 infarktu myokardu*. Předpokládá se, že je způsoben rupturou koronárního plátu a vzni-

kem okluzivního trombu. STEMI je v perioperačním období diagnostikován vzácně, nejvýš v 1–2 % případů pooperačního vzestupu hladiny cTn. Je-li nález abnormální hladiny a její dynamické změny (vzestup a/nebo pokles) hscTn doprovázen „ischemickými“ změnami v EKG nebo v zobrazovacích vyšetřeních, jedná se podle platných směrnic o *typ 2 infarktu myokardu*, v naprosté většině bez zvýšení segmentů ST (NSTEMI) [24, 25]. Bývá diagnostikován ve 14 až 40 % případů pooperačního patologického vyplavení cTn do oběhu. Jeho patogeneze se vysvětluje kritickou *nerovnováhou mezi potřebou a nabídkou* O_2 v myokardu, vyvolanou např. tachykardií/tachyarytmií, anemií, hypovolemií a hypotenzí nebo hypoxemií v kontextu existující ICHS a akutního onemocnění nebo chirurgického zákroku. S ohledem na perioperační období směrnice též zmiňují „škodlivé účinky farmakologických látek a toxinů“. Toto vysvětlení se pochopitelně používá i pro nemocné bez změn v EKG, to znamená s MINS, a není pro nás příliš lichotivé; naznačuje totiž, že jsme stejně jako zmíněný anesteziolog číslo 7 snad sami za poškození myokardu zodpovědní. Jako další možné příčiny typu 2 infarktu myokardu se dále udává i *koronární spasmus nebo porucha koronární mikrocirkulace*. Je třeba vyloučit i neischemické příčiny poranění myokardu, např. v důsledku srdeční kontuze nebo myokarditidy.

Diagnóza typu 2 PIM se zakládá na retrospektivním a subjektivním posouzení často neúplných klinických dat a důkaz přímé příčinné souvislosti nekrózy myokardu s hemodynamickými změnami často chybí. Objektivní kritéria pro posouzení kritické nerovnováhy mezi potřebou a nabídkou O_2 rovněž nejsou známa. Porovnání případů PIM rozdělených podle koronarografických nálezů na skupinu s fixní koronární obstrukcí, koronární trombózou nebo normálními koronárními tepnami nenalezlo mezi těmito třemi skupinami žádné rozdíly ve výskytu hypotenze, tachykardie ani ve farmakologické podpoře oběhu [26]. V jiné studii měli nemocní s PIM typu STEMI větší pokles krevního tlaku během operace než nemocní s NSTEMI [27]. I když nezvládnutá perioperační hypotenze, tachykardie a toxicita katecholaminů nepochybně ohrožují nemocné s ICHS vznikem PIM, je na druhé straně myslitelné, že v některých případech je nestabilní hemodynamika projevem, a ne primární příčinou PIM. Angiografické a patologicko-anatomické studie PIM totiž našly ve 26–59 % případů rupturu plátů a koronární trombózu, ve 41–55 % pouze obstrukční aterosklerózu a v 15–19 % průchodné tepny [26–29]. Skutečnost, že se až za polovinou PIM může skrývat *akutní trombotický uzávěr*, odporuje tedy závěrům klinických studií, v nichž převážná většina PIM je diagnostikována jako typ 2 [2, 3, 19]. Též je třeba si uvědomit, že angiografie

neumožňuje tak detailní *posouzení vulnerability plátů*, jaké dnes nabízí intravaskulární ultrazvuk a optická koherenční tomografie (OCT). V současné praxi je diferenciální diagnostika stavů s pooperační elevací hscTn ve smyslu platných směrnic neuspokojivá, zejména pokud se týká rozlišování MINS a infarktu myokardu typu 2. To nic nemění na skutečnosti, že MINS je nejčastější pooperační kardiální komplikací a má stejně závažný prognostický význam jako PIM [30–32].

PORANĚNÍ MYOKARDU U KRITICKY NEMOCNÝCH INTENZIVNÍ PÉČE

S výjimkou koronární trombózy a nekrózy myokardu perfundovaného postiženou arterií je mechanismus vyplavení hscTn do oběhu stále nejasný. Není totiž jednoduché vysvětlit skutečnost, že hscTn hraje stejnou roli *prediktoru úmrtnosti na nekardiálních jednotkách intenzivní péče (JIP)*, jakou hraje po nekardiálních operacích. Nejlépe je to doloženo studií provedené na všeobecné JIP bostonské MGH nemocnice. Hladiny hscTnT měřené do 12 hodin po přijetí na JIP s jinou než kardiální diagnózou a převyšující horní referenční hranici byly nalezeny u 33 % nemocných. Se stoupajícími hodnotami hscTnT stoupla i úmrtnost: od 0,8 %, 28 %, až na 31 % [33]. Dominující příčinou smrti nemocných na JIP nejsou kardiální, nýbrž *nekardiální komplikace* jako pneumonie, ARDS, peritonitis, sepse a multiorgánové selhání. Tyto často fatální komplikace předcházené elevací hscTn jsou považovány za *poranění myokardu z neischemických příčin*. Všem je společný systémový zánět. Při výskytu „ischemických“ změn v EKG klasifikují někteří autoři tyto případy přesto jako typ 2 infarktu myokardu, a dokonce považují sepsi za jeho nejčastější příčinu. O postižení myokardu v průběhu *systémové zánětlivé reakce, sepse a MOF* nelze pochybovat. Dochází k poruše funkce obou komor a jejich zotavení je důležitým předpokladem přežití sepse. Instabilní hemodynamika s tachykardií a hypotenzí je běžným projevem a ohrožuje nemocné kritickým nepochybně mezi potřebou a nabídkou O_2 v myokardu. Vyhodnocením dat velké americké databáze bylo zjištěno, že skoro 5 % nemocných hospitalizovaných se sepsí utrpí akutní infarkt myokardu, v 71 % infarkt typu 2 [34]. V rámci sepse byly též popsány případy infarktu myokardu s normálním koronarografickým nálezem, ale s atypickou subepikardiální lokalizací nekrózy. Sepse je podle platné definice život ohrožující porucha odpovědi organismu na infekci ohrožující vitální orgány a jejich funkci. Srdce je zřejmě jedním z postižených orgánů a poranění myokardu, manifestující se zvýšením hladiny hscTn, hraje v průběhu sepse důležitou roli. Kdy hlavní roli hraje přímé toxické

napadení myokardu a kdy ischemie, zůstává ale otevřenou otázkou.

ZÁNĚT A ATERO SKLEROTICKÉ ONEMOCNĚNÍ VĚNČITÝCH TEPEŇ

V posledních letech narůstá evidence svědčící o významném podílu *zánětu* na patogenezi aterosklerózy a akutního koronárního syndromu. Podle této představy je koronární ateroskleróza *zánětlivý proces* vyvolaný kumulací a následnou oxidací apo A LDL lipoproteinů v intimě koronárních tepen. Dochází při něm k reaktivní aktivaci vrozené imunity, adhezi a hromadění neutrofilů, monocytů, T-lymfocytů, později makrofágů a dále k produkci prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-6, TNF α) a proteolytických enzymů [35]. Vznikají aterosklerotické pláty obsahující nekrotické jádro pokryté fibrózní „čepičkou“. Koronární ateroskleróza probíhá dlouho asymptomaticky, *aktivita zánětlivého procesu* v plátech se odráží v hladině hs-cTn a může být kvantitativně prokázána pomocí pozitronové emisní tomografie a počítačové angiografie s absorpcí 18 F fluorodeoxyglukózy [36]. Předpokládá se, že *akutní vzplanutí zánětu* vede k *destabilizaci plátů*, oslabení „čepičky“ a *ruptuře plátu* s vyplavením tkáňových trombogenních faktorů a vzniku *okluzivního trombu*. Naštěstí dochází ve většině plátů k odeznění zánětu a jejich stabilizaci [37]. Během hojení zanícených lézí, které zřejmě trvá několik měsíců, přetrvává riziko reaktivace zánětu, a tím i komplikací.

Zánět hraje důležitou roli při vzniku akutních koronárních syndromů, čemuž nasvědčují i zvýšené hladiny zánětlivých markerů, např. CRP, TNF- α nebo interleukinu-6 a neutrofilů, předpovídající u nemocných s ICHS zvýšené riziko kardiálních komplikací a úmrtnosti [38]. Spolu se zánětem se na patofyziologii ischemických komplikací podílí i aktivace systému srážení krve usnadňující tvorbu intravaskulárních trombů. V rámci studie VISION bylo zjištěno, že nemocní, kteří po operaci utrpěli MINS, se lišili již před operací od nemocných bez MINS nejen zvýšenou hladinou CRP, ale i parametry svědčících o hyperkoagulačním stavu.

NOVÝ POHLED NA PATOGENEZI AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU

Díky významnému pokroku zobrazovacích metod, jako je intravaskulární ultrazvuk a OCT, bylo nutné dosavadní představy o mechanismech akutního koronárního syndromu revidovat. Hlavní roli hraje totiž aktuální stav plátů ve věnčitých tepnách, a ne stupeň jimi způsobených stenóz. Patofyziologicky se rozlišují čtyři mechanismy: 1. Ruptura neboli fisura plátu je vyvolaná vzplanutím zánětu v plátu, je spojená s celkovou zánětlivou

reakcí a okluzivním trombem. 2. K fisuře plátu a následné trombóze může dojít i v nepřítomnosti zánětu, např. v důsledku pooperačního stresu, aktivace sympatiku, vysokých hladin katecholaminů a mechanického poškození plátu. 3. Další možností je tzv. povrchní eroze plátu, kde v důsledku zániku endotelu dochází k adhezi trombocytů, neutrofilů a aktivaci koagulační kaskády. Kromě vzniku okluzivního trombu může též dojít k embolizaci mikrotrombů do periferie koronárního řečiště. 4. Konečně může spasmus epikardiálních tepen nebo porucha v mikrocirkulaci vyvolat ischemii a nekrózu, aniž by došlo ke vzniku trombu [39]. V perioperačním období a u kriticky nemocných na JIP mohou hrát roli všechny zmíněné mechanismy. Na rozdíl od kardiologických pacientů se na perioperačních koronárních syndromech vždy podílí intenzivní zánětlivá reakce jako odpověď na chirurgické trauma. In vivo vyšetření akutních infarktů myokardu metodou OCT ukázalo, že až ve 40 % případů není příčinou koronární trombózy ruptura, ale pouze eroze povrchu plátu. Přítomnost stenotických plátů (> 50 %) není tedy zásadním předpokladem vzniku trombu, k infarktu dochází i při průchodných koronárních tepnách.

ZÁNĚTLIVÁ REAKCE NA CHIRURGICKÉ TRAUMA A PORANĚNÍ MYOKARDU

Převážná většina pacientů překonává nekar-diální operace bez známek poranění myokardu. Je pozoruhodné, že ve všech nám známých studiích je výskyt PIM a MINS podobný a případné rozdíly lze vysvětlit rizikem operace nebo rizikem nemocných. Věk osob podrobujících se velkým nekar-diálním zákrokům se pohybuje kolem 50–60 let nebo více. V takové populaci musíme počítat s přítomností koronární aterosklerózy, která může být ve většině případů klinicky nemá, to znamená neobstruktivní. Jak může chirurgický zákrok ovlivnit dříve probíhající patologický proces ve stěnách věnčitých tepen? Je známo, že akutní zánět dokáže exacerbovat již probíhající chronický zánět na jiném místě v organismu ve smyslu „*inflammation begets inflammation*“. Systémová zánětlivá reakce v důsledku akutního infarktu myokardu může urychlit a zesílit aterosklerotický proces v ostatních tepnách [40, 41] a vést k destabilizaci plátů v sousedních *non-culprit* tepnách a k reinfarktu [42]. Zvýšený výskyt akutního infarktu myokardu byl popsán i v souvislosti s akutními infekčními onemocněními, např. po chřipce, pneumonii a sepsi [43]. Toto zvýšené riziko přetrvává nejméně jeden rok.

Na chirurgické trauma reaguje organismus masivní mobilizací systémové imunity s vyplavením zánětlivých buněk a tzv. „cytokinovou bouří“

s cílem zastavit krvácení, odbourat poškozenou tkáň, zneškodnit bakteriální kontaminaci a zajistit vyhojení a zajištění rány. Můžeme si dobře představit, že tato celková zánětlivá odpověď na chirurgický zákrok může exacerbovat i chronický aterosklerotický proces v koronárních tepnách a vyústit v MINS nebo dále v PIM. Toto nebezpečí může hrozit i doposud asymptomatickým pacientům s chronickým zánětlivým aterosklerotickým procesem v koronárních tepnách. Hlavní vinu za takto vzniklé MINS pak nelze připsat špatné anesteziologické péči, tak jak to nepřímou naznačují ESC směrnice. Krvácení, hypovolemie, hypotenze, perzistující tachykardie a bolest pochopitelně snižují práh vzniku a ovlivňují rozsah perioperačního poranění myokardu. Nelze je však přičítat špatné anesteziologické péči, která naopak garantuje časovou diagnostiku a léčbu těchto stavů.

KORONÁRNÍ CHOROBA A NEKARDIÁLNÍ CHIRURGICKÉ ZÁKROKY

Doposud se naše vědomosti o stavu věčtých tepen pacientů podstupujících nekardiální operace mohly opírat pouze o nálezy koronární angiografie. Ta byla a je prováděna výhradně u vybraných a vysoce rizikových nemocných, a její nálezy proto nelze zobecňovat. Nový pohled umožňuje *neinvasivní počítačová koronární angiografie* (CCTA). Předoperační CCTA vyšetření nemocných se zvýšeným rizikem na základě anamnézy a přítomnosti rizikových faktorů, tedy populace, která nás především zajímá, ukázalo, že pouze 8 % z nich mělo normální nález, zatímco u 90 % nemocných byla nalezena *koronární choroba*, v 15 % závažné obstrukční onemocnění více tepen. Výskyt PIM sice stoupal v závislosti na závažnosti předoperačního CCTA: od 3,7 % u osob s normálním nálezem k 15,8 % u osob s nejtěžší formou koronární aterosklerózy. U téměř jedné třetiny případů ale došlo k PIM u nemocných bez obstrukčních lézí [44]. I u spontánních infarktů myokardu nalézají kardiologové průchodné věčtité tepny a hovoří o tzv. MINOCA („Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries“).

CCTA také umožnila vyšetřit a srovnat nemocné s MINS a bez MINS i po operaci. V této studii se jednalo o kardiálně bezrizikové pacienty, ti se známou srdeční chorobou a/nebo abnormálním EKG byli předem vyloučeni. Nemocní s MINS měli 4× vyšší *koronární kalciové skóre* ve srovnání s pacienty bez patologického zvýšení cTnI po operaci svědčící o pokročilejší srdeční chorobě a u každého druhého byly nalezeny $\geq 50\%$ stenózy věčtých tepen. I ve skupině bez MINS byla prokázána koronární choroba u 15 % nemocných. Mimořádně důležitý byl „vedlejší“ CCTA nález: u 33 % nemocných

s MINS a 20 % bez MINS byly nalezeny *tromby v plícnici*. Polovina trombů se nalézala v segmentárních, čtvrtina v centrálních větvích plicnice. Tento nález přesvědčivě dokazuje masivní a zřejmě generalizovanou aktivaci koagulační kaskády po chirurgickém zákroku, ke které nepochybně dochází i v koronárním řečišti [45].

JE MOŽNÉ MINS A JEHO NÁSLEDKŮM PŘEDEJÍT?

Prevence a léčba stavů ohrožujících nerovnováhu mezi poptávkou a nabídkou O_2 v myokardu zůstává pevnou součástí anesteziologické péče o nemocné s ICHS. Považujeme-li zánět za možný mechanismus MINS, musí nás především zajímat účinek statinů, jimž se připisují protizánětlivé účinky. Ty byly opakovaně prokázány v rámci sekundární prevence ICHS. Statiny redukuje hladinu cTn, úmrtnost a kardiální komplikace, a to i nezávisle na změně LDL-cholesterolu [46]. Tříměsíční léčba atorvastatinem vedla u nemocných s ICHS k *redukci nestabilních, vysoce rizikových plátů*, doprovázenou *ústupem zánětu* v koronárních tepnách, zobrazeného scintigraficky pomocí 18F-fluorodeoxyglukózy [47]. Tento příznivý účinek statinů se projevuje zejména na vulnerabilních plátech a je přítomen i v extrakoronárním řečišti. Nemocní chronicky léčení statiny mají méně nestabilních a vysoce rizikových plátů a více plátů fibrotických a kalcifikovaných. Zdá se tedy, že dlouhodobá sekundární a primární prevence statiny příznivě modifikuje morfologii koronární aterosklerózy a má potenciál chránit pacienty před MINS.

Nedávno bylo na základě rozsáhlé databáze potvrzeno, že pacienti léčení statiny mají po nekardiálních operacích nižší třicetidenní celkovou úmrtnost a méně nejen kardiálních, ale i pulmonálních, infekčních a renálních komplikací. Ochranný účinek statinů byl prokázán i po rizikových cévních a endovaskulárních zákrocích. Vlivem statinů na pooperační komplikace se zabývali i autoři studie VISION. Nemocní užívající statiny a podstupující nekardiální operace měli významně nižší celkovou a kardiální třicetidenní úmrtnost, *méně MINS*, ale též *méně pneumonií a sepse*. Při ochranném účinku statinů hraje zřejmě důležitou roli časový faktor: atorvastatin podaný teprve 18 nebo méně hodin před a znovu 12 hodin po nekardiální operaci a dále po dobu 1 týdne nemocným s kardiálními rizikovými faktory třicetidenní úmrtnost neovlivnil [48]. Nelze tedy pochybovat o tom, že nemocní dlouhodobě léčení statiny vykazují snížené riziko úmrtnosti a komplikací a že léčba statiny nesmí být perioperačně přerušena. Pro zahájení profylaktického podávání statinů před operací nám zatím chybí přesvědčující

evidence. Bude úkolem nových prospektivních a randomizovaných studií objasnit jak účinnost, tak potřebné trvání léčby před operací, optimální dávkování a případně i volbu preparátu.

Za zmínku stojí též první výsledky přímého zásahu do zánětlivého procesu v koronárních tepnách pomocí *protilátek proti prozánětlivým cytokinům*. Tak např. *tocilizumab*, monoklonální protilátka proti cytokinu IL-6, podaný před koronární angiografií a PCI pacientům s NSTEMI, signifikantně redukoval hladiny hsCRP a hscTnT. Právě končila multicentrická studie CANTOS, na které se podílela řada českých nemocnic. Zde byl podáván canakinumab, protilátka proti cytokinu IL-1 β , čtvrtletně s. c. pacientům s ICHS, stavem po infarktu myokardu a se zvýšenou hladinou hsCRP. Ve srovnání se standardní léčbou, canakinumab signifikantně snížil hladiny hsCRP a výskyt závažných kardiovaskulárních komplikací [49]. Tyto výsledky potvrzují, že *cílená protizánětlivá léčba* je schopna redukovat kardiovaskulární riziko nemocných s ICHS a že zánět hraje v patogenezi ICHS nepopíratelnou roli. Zda bude možné tyto přístupy přenést i do perioperačního období k prevenci MINS a kardiálních komplikací, je dnes těžko předvídat, farmakologický zásah do cytokinové kaskády by mohl totiž nepříznivě ovlivnit fyziologickou imunitní reakci na chirurgické trauma. Tuto obavu posiluje zpráva o zvýšené úmrtnosti v důsledku infekce u osob, které ve studii obdržely canakinumab.

JAK DÁL?

Dnes nemůžeme již mít pochyby o tom, že nezanedbatelná část osob vyššího věku podrobujících se nekardiálním chirurgickým zákrokům se středním a velkým rizikem utrpí perioperační akutní poranění myokardu. Optimální hemodynamický management intra- a pooperačního období zůstává pochopitelně naším stěžejním úkolem. Chránit srdce před vlivem perioperačního stresu na straně jedné a zajistit adekvátní srdeční výdej a perfuzní tlak na straně druhé není však snadné. MINS zůstává vážnou překážkou v naší cestě za trvalým zlepšováním kvality anesteziologické a perioperační péče. Je proto nutné, aby se anesteziologové a intenzivisté tímto problémem zabývali a hledali odpovědi na *naléhavé otázky*. Existuje příčinný vztah mezi chirurgickým traumatem a MINS? Nebo je chirurgické trauma jakýmsi „záťažovým testem“, který identifikuje pacienty se zvýšeným rizikem komplikací? Musíme nemocné, kteří utrpěli MINS, o jejich („statistickém“) riziku informovat, nebo na něj jejich lékaře upozornit? Dodnes není ale známo, zda a jak je možné toto riziko časných a dlouhodobých komplikací spolehlivě snížit,

nebo dokonce eliminovat. Dále není jasné, kdy a za jakých okolností je u pacientů s MINS nebo s pooperačním PIM indikován konzervativní nebo invazivní diagnostický a terapeutický postup.

Je třeba před operací a po ní měřit hscTn? Někteří anesteziologové to doporučují, stejně jako kanadská kardiologická společnost, která zahrnuje měření hscTn do svých nových směrnic pro management nekardiálních operací s vysokým rizikem [50]. Proti rutinnímu měření hladin cTn mluví, že není dosud jasné, jak máme na nález zvýšené hladiny cTn, respektive na MINS reagovat a zda naše intervence by skutečně znamenala signifikantní zlepšení prognózy postižených pacientů. Odpověď na tyto otázky musí přinést další klinický výzkum. V bazilejské univerzitní nemocnici se od roku 2014 měří hscTnT u rizikových pacientů před operací a po ní. Vyhodnocení prvních 2018 pacientů zjistilo výskyt MINS u 16 % pacientů, kteří měli šestkrát vyšší třicetidenní a 2,4krát vyšší jednorocní úmrtnost než ti bez MINS. Pouze 29 % případů splnilo diagnostická kritéria PIM, v úmrtnosti nebyl ale mezi MINS a PIM žádný rozdíl. Všichni pacienti s absolutním vzestupem hladiny hscTnT ≥ 14 ng/l po operaci jsou představeni kardiologům, kteří rozhodnou o dalších krocích. Od výsledků této prospektivní studie lze očekávat odpovědi na výše zmíněné otázky, podněty k cíleným studiím MINS a k roli hscTn jako perioperačního biomarkeru a prognostického faktoru.

Mezi kardiology se nyní kardiální komplikace nekardiálních operací těší velké pozornosti, jak o tom např. nasvědčuje nedávný (2017) editorial S. Kristensena v Eur Heart J. s titulem „*Perioperative myocardial infarction: in the twilight zone between surgery and cardiology*“. Mělo by být cílem anesteziologie se z této „šedé zóny“ vypořádat a aktivně se podílet na zvyšování bezpečnosti nekardiálních chirurgických zákroků.

LITERATURA

1. Skalická H, Mořovská Z, Toušek F. Summary of the 2014 ESC guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Prepared by the Czech Society of cardiology. Cor et Vasa. 2015;57:e190–e213.
2. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. Circulation. 2009; 119:2936–2944.
3. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154:523–528.
4. van Waas JA, Nathoem HM, de Graaff JC, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, et al. Myocardial injury after noncar-

- diac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013;127:2264–2271.
5. van Waes JA, Grobbee RB, Nathoe HM, Kemperman H, de Borst GJ, Peelen LM, et al. One-Year Mortality, Causes of Death, and Cardiac Interventions in Patients with Postoperative Myocardial Injury. *Anesth Analg*. 2016;123:29–37.
 6. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger J, Bangalore S. Perioperative myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38:2409–2417.
 7. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol*. 2017;2:181–187.
 8. Parashar A, Agarwal S, Krishnaswamy A, Sud K, Poddar KL, Bassi M, et al. Percutaneous Intervention for Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery: Patient Characteristics and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:329–338.
 9. Dauerman HL. The Expanding Universe of Perioperative Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:339–342.
 10. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1839–1845.
 11. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gurke L, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1767–1776.
 12. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gogenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2016;117:559–568.
 13. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus A. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254–261.
 14. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Research*. 2017;113:1708–1718.
 15. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996–1012.
 16. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2406–2408.
 17. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1906–1913.
 18. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:558–568.
 19. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120:564–578.
 20. Maile MD, Jewell ES, Engoren MC. Timing of Preoperative Troponin Elevations and Postoperative Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2016;123:135–140.
 21. Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, Boerma D, Meinders AJ, Rettig TC, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114:909–918.
 22. Devereaux PJ, Bickard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017;317:1642–1651.
 23. Reed GW, Horr S, Young L, Clevenger J, Malik U, Ellis SG, et al. Associations between cardiac troponin, mechanism of myocardial injury, and long-term mortality after noncardiac vascular surgery. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005672.
 24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
 25. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
 26. Duvall WL, Sealove B, Pungoti C, Katz D, Moreno P, Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:768–776.
 27. Hanson I, Kahn J, Dixon S, Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:622–628.
 28. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol*. 1996;57:37–44.
 29. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222:191–195.
 30. Smilowitz NR, Weiss MC, Mauricio R, Mahajan AM, Dugan KE, Devanabanda A, et al. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. *Int J Cardiol*. 2016;218:196–201.
 31. Cedieli G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boque C, Bardaji A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2016;103:616–622.
 32. Smilowitz NR, Naoulou B, Sedlis SP. Diagnosis and management of type II myocardial infarction: increased demand for a limited supply of evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:478, doi:10.1002//311883-0140478-1.

33. Baron JM, Lewandrowski EL, Januzzi JL, Bajwa EK, Thompson BT, Lewandrowski KB. Measurement of high-sensitivity troponin T in noncardiac medical intensive care unit patients. Correlation to mortality and length of stay. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:488–493.
34. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Bangalore B. Comparison of Outcomes of Patients With Sepsis With Versus Without Acute Myocardial Infarction and Comparison of Invasive Versus Noninvasive Management of the Patients With Infarction. *Am J Cardiol*. 2016;117:1065–1071.
35. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. 2002;105:1135–1143.
36. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114:1867–1879.
37. Michail M, Serruys PW, Stettler R, Crake T, Torii R, Tenekecioglu E, et al. Intravascular multimodality imaging: feasibility and role in the evaluation of coronary plaque pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:613–620.
38. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317–2322.
39. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes. The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*. 2017;136:1155–1166.
40. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbato R, Robbins CS, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature*. 2012;487:325–329.
41. Joshi NV, Toor I, Shah AS, Carruthers K, Vesey AT, Alam SR, et al. Systemic Atherosclerotic Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Begets Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001956.
42. Han Y, Jing J, Tu S, Tian F, Xue H, Chen W, et al. ST elevation acute myocardial infarction accelerates non-culprit coronary lesion atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:253–261.
43. Bergh C, Fall K, Udumyan R, Sjöqvist H, Frobert O, Montgomery S. Severe infections and subsequent delayed cardiovascular disease. *European journal of preventive Cardiology*. 2017;0:1–9.
44. Sheth T, Chan M, Butler C, Chow B, Tandon V, Nagele P, Mitha A, Mrkobrada M, et al. *BMJ*. 2015;350:h1907.
45. Grobbee RB, van Waas JAR, Leiner T, Peelen LM, de Borst GJ, Vogely HC, Grobbee DE, Doevendans PA, van Klei WA, Nathoe HM, on behalf of the CHASE Investigators. Unexpected Cardiac Computed Tomography Findings in Patients With Postoperative Myocardial Injury. *Anesth Analg*. 2017 Nov 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002580. [Epub ahead of print].
46. Ford I, Shah AS, Zhang R, McAllister DA, Strachan FE, Caslake M, et al. High sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. 2016;68:2719–2728.
47. Singh P, Emami H, Subramanian S, Maurovich-Horvat P, Marincheva-Savcheva G, Medina HM, et al. Coronary Plaque Morphology and the Anti-Inflammatory Impact of Atorvastatin: A Multicenter 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004195.
48. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, Biccari B, Srinathan SK, Szczeklik W, et al. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J*. 2016;37:p177–185.
49. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, McFadyen SG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
50. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33:17–32.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Do redakce došlo dne 29. 8. 2017.

Do tisku přijato dne 12. 1. 2018.

Adresa pro korespondenci:

Prof. em. Dr. med. Karl Skarvan, FMH
skarvan@bluewin.ch