



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Interval Tpeak-Tend ako prediktor srdcových
arytmií u pacientov s akútnym infarktom
myokardu: systematická rešerš a meta-analýza**

**Tpeak-Tend interval as a predictor of cardiac
arrhythmias in patients with acute myocardial
infarction: a systematic review and meta-analysis**

Diplomová práca

Študijný program: Systemová integrácia procesov v zdravotníctve

Vedúci diplomovej práce: Ing. Gleb Donin, Ph.D.

Konzultant diplomovej práce: Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.

Bc. Dominika Jevčáková

Kladno 2022



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Jevčáková** Jméno: **Dominika** Osobní číslo: **492602**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Interval Tpeak-Tend jako prediktor srdečních arytmií u pacientů s akutním infarktem myokardu: systematická rešerše a meta-analýza

Název diplomové práce anglicky:

Tpeak-Tend interval as a predictor of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je identifikace, systematizace a vyhodnocení důkazů ohledně vhodnosti a využívání TpTe intervalu jako prediktoru maligních komorových arytmií u pacientů s akutním infarktem myokardu formou systematické rešerše a meta-analýzy. Popište problematiku akutního infarktu myokardu a predikce komorových arytmií pomocí EKG indexů. Sestavte protokol systematické rešerše dle požadavků PRISMA a připravte jeho registraci v systému PROSPERO. Realizujte systematickou rešerši zaměřenou na vyhodnocení predikční účinnosti TpTe intervalu u pacientů s akutním infarktem myokardu pro predikci maligních komorových arytmií. Dodržujte doporučení organizace Cochrane. Aplikujte kvantitativní přístup pro integrace údajů o predikční účinnosti tohoto indexu.

Seznam doporučené literatury:

[1] TSE, Gary, Mengqi GONG, Wing Tak WONG, et al., The T peak – T end interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis, Heart Rhythm, ročník 14, číslo 8, 2017, doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Gleb Donin, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Mgr. Ksenia Sedova, Ph.D.

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PREHLÁSENIE

Prehlasujem, že som diplomovú prácu s názvom Interval Tpeak-Tend ako prediktor srdcových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu: systematická rešerš a meta-analýza vypracovala samostatne a použila k tomu úplný zoznam citácií použitých prameňov, ktoré uvádzam v zozname priloženom k diplomovej práci.

Nemám závažný dôvod proti použitiu tohto školského diela v zmysle §60 Zákona č.121/2000 Zb., o práve autorskom, o právach súvisiacich s právom autorským a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon).

V Kladne 12.5.2022

.....

Bc. Dominika Jevčáková

POĎAKOVANIE

Touto cestou by som chcela vyjadriť svoju úprimnú vďaku vedúcemu mojej diplomovej práce Ing. Glebovi Doninovi Ph.D. za príležitosť pracovať pod jeho vedením, za jeho ochotu, čas, cenné rady a praktické pripomienky pri písaní tejto práce.

ABSTRAKT

Interval Tpeak-Tend ako prediktor srdcových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu: systematická rešerš a meta-analýza

Pozadie: Malígne komorové arytmie sú jednou z hlavných príčin mortality akútnej fázy infarktu myokardu. V genéze arytmií sa významne uplatnil interval TpTe odrážajúci transmuralnú disperziu repolarizácie, a ktorý ako mladý marker arytmogénny je v súčasnosti predmetom klinického výskumu.

Ciele práce: Hlavným cieľom diplomovej práce je prostredníctvom systematického prehľadu a následnej meta-analýzy identifikovať, systematizovať a vyhodnotiť dôkazy ohľadom vhodnosti a využívania intervalu TpTe ako prediktora malígnych komorových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu.

Metódy: Tvorba protokolu systematickej rešerše aplikáciou všeobecne platného dokumentu PRISMA s rešpektovaním postupov Cochrane a požiadaviek PROSPERO.

Výsledky: Z 294 identifikovaných k hodnoteniu pristúpilo iba 5 relevantných štúdií. Tie konzistentne reportovali o pozitívnej asociácii medzi predĺžením indexu arytmogénny TpTe a zvýšeným rizikom vzniku komorových arytmií. Z dôvodu vysokej heterogenity štúdií a absencie štatistických dát však nebola možná realizácia kvantitatívneho vyhodnotenie práce: meta-analýzu.

Záver: Korelácia medzi predĺžením intervalu TpTe a zvýšeným rizikom vzniku malígnych srdcových arytmií.

Kľúčové slová

Interval TpTe; arytmie; akútny infarkt myokardu

ABSTRACT

Tpeak-Tend interval as a predictor of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction

Background: Malignant ventricular arrhythmias are one of the leading causes of mortality in acute myocardial infarction. The TpTe interval reflecting the transmural dispersion of repolarization, which is currently the subject of clinical research as a young marker of arrhythmogenesis was significantly involved in the genesis of arrhythmias.

Objective: The main aim of the diploma thesis is to identify, systematize and evaluate the evidence regarding the suitability and use of the TpTe interval as a predictor of malignant ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction through a systematic review meta-analysis.

Methods: Creation of systematic search protocol using the generally valid PRISMA document respecting Cochrane's procedures and PROSPERO requirements.

Results: Of the 294 identified, only 5 relevant studies were performed. They consistently reported a positive association between prolongation of the TpTe arrhythmogenesis index and an increased risk of ventricular arrhythmias. However, due to the high heterogeneity of the studies and the absence of statistical data, it was not possible to implement a quantitative evaluation of the work: meta-analysis.

Conclusion: Correlation between prolongation of TpTe interval and increased risk of malignant cardiac arrhythmias.

Keywords

Tpeak-Tend interval; arrhythmias; acute myocardial infarction

Obsah

Zoznam skratiek	9
1 Úvod	10
2 Prehľad súčasného stavu.....	11
2.1 Epidemiológia akútneho infarktu myokardu	11
2.2 Patofyziológia.....	12
2.3 Diagnostika.....	12
2.3.1 Klinický obraz	13
2.3.2 Elektrokardiogram.....	14
2.3.3 Detekcia kardiálnych biomarkerov.....	15
2.3.4 Koronárna angiografia.....	15
2.4 Terapia.....	16
2.5 Prognóza.....	17
2.6 Index arytmiogenézy – Interval TpTe	17
3 Ciele práce	19
4 Metódy	20
4.1 Formulácia výskumnej otázky	20
4.2 Zaradzovacie a exkluzívne kritéria systematického prehľadu	21
4.3 Vyhľadávacia stratégia a identifikácia štúdií	22
4.4 Extrakcia dát.....	23
4.5 Vyhodnotenie metodického skreslenia.....	24
4.6 Metaanalýza	26
5 Výsledky.....	28
5.1 Identifikácia štúdií.....	28
5.2 Extrakcia dát.....	30
5.3 Hodnotenie metodologickej kvality	33
5.4 Metaanalýza	34
6 Diskusia.....	37
7 Záver	39
Zoznam použitej literatúry	40
Príloha A: Vyhľadávacia stratégia.....	43

Príloha B: Zoznam vyradených štúdií	48
Príloha C: Nástroje hodnotenia kvality štúdií QUIPS a NCO	49

Zoznam skratiek

Zoznam skratiek

Skratka	Význam
IM	Infarkt myokardu
AIM	Akútny infarkt myokardu
ČR	Česká republika
PKI	Perkutánná koronárna intervencia
EKG	Elektrokardiogram
STEMI	Infarkt myokardu s eleváciou úseku ST
NSTEMI	Infarkt myokardu bez elevácie úseku ST
CHARMS	Checklist for critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies
MeSH	Medical Subject Headings
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUIPS	Quality assessment in prognostic studies
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
KF	Komorová fibrilácia
KT	Komorová tachykardia

1 Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia tvoria celosvetovo jeden z najzávažnejších problémov, ktorý si ročne vyžiada milióny ľudských životov. Viac ako polovicu obetí predstavujú jedinci mladší ako 70 rokov, pričom najčastejšou príčinou úmrtí je akútny infarkt myokardu – myokardiálna nekróza vznikajúca na podklade nestabilného aterosklerotického plátu[1], ktorého nezriedkavými komplikáciami sú život ohrozujúce komorové arytmie. Existuje viacero markerov repolarizácie, ktoré fungujú ako prediktory závažných malígnych arytmií. V práci bol zámer priblížiť predovšetkým perspektívny interval TpTe, ktorý ako relatívne mladý marker arytmogénny v súčasnosti vystupuje ako častý predmet klinického výskumu.

Cieľom práce je prostredníctvom PRISMA doporučeného štandardizovaného postupu a požiadaviek PROSPERO vytvoriť systematický prehľad a meta-analýzu zameranú na problematiku predikčnej schopnosti intervalu TpTe v asociácii k vzniku malígnych komorových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Pokračujúcim zámerom je následná registrácia vytvoreného revízneho protokolu v medzinárodnej databáze PROSPERO.

V rámci protokolu je formulácia výskumnej otázky zabezpečená metódou PICO. Kontrolný zoznam CHARMS zohráva významnú úlohu v rámci kritérií zaradenia a vyradenia štúdií, a súčasne je využívaný pri extrakcii dát. Kvalita štúdií je hodnotená nástrojmi QUIPS a NOS.

Metaanalýza je spôsob kvantitatívneho vyhodnocovania systematického prehľadu, ktorý spočíva v aplikácii štatistických metód na vzniknutý dátový súbor. Odhady pomeru šancí a zodpovedajúce 95% intervaly spoľahlivosti budú analyzované pomocou modelu náhodných efektov z dôvodu vysokej pravdepodobnosti štatistickej heterogenity. Výsledky budú prezentované prostredníctvom forest grafu a vyhodnotené štatistickým programom R

2 Prehľad súčasného stavu

Cieľom kapitoly je z voľne dostupných zdrojov popísať problematiku akútneho infarktu myokardu a súčasne validitu markera disperzie komorovej repolarizácie - intervalu TpTe a jeho predikčnej schopnosti v asociácii so vznikom život ohrozujúcich malígnych arytmií.

2.1 Epidemiológia akútneho infarktu myokardu

Infarkt myokardu (IM) predstavuje jednu z hlavných príčin mortality a morbiditu rozvinutého sveta s prevalenciou približne tri milióny ľudí ročne, pričom incidencia infarktu myokardu s eleváciou úseku ST (STEMI) a infarktu myokardu bez elevácie úseku ST (NSTEMI) klesá a vzrastá nezávisle od seba [2].

Studenčan a kol. vo vypracovanej publikácii štandardného terapeutického postupu komplexného manažmentu pacienta s akútnym koronárnym syndrómom uvádzajú dostupné európske dáta, ktoré poukazujú na výskyt hospitalizácií s infarktom myokardu v európskych krajinách. Ten sa pohybuje od 43 do 144/100 000 obyvateľov, kde priemerná ročná incidencia v Európe predstavuje 837 hospitalizácií STEMI na milión obyvateľov. Incidencia NSTEMI je cca 3000 prípadov/1 milión obyvateľov [3]. Medzi európskymi krajinami sú však značné rozdiely, pričom široká variabilita uvádzanej incidence okrem objektívnych rozdielov v životnom štýle, geografických a genetických rozdielov, súvisí aj s nejednotnou metodikou diagnostiky a reportovania zdravotníckych údajov [3].

Podľa zdrojov registra SLOVAKS a kvalifikovaného odhadu, je na Slovensku ročne hospitalizovaných z dôvodu STEMI 70/100 000 obyvateľov, teda ročne sa jedná o cca 3850 hospitalizovaných prípadov. Podľa kvalifikovaného odhadu je však celkový výskyt STEMI oveľa vyšší, dokonca môže dosahovať až 9300 prípadov ročne [3]. Výskyt NSTEMI však nie je zmapovaný adekvátne.

Zdroj dát zdravotného stavu obyvateľstva Českej republiky [4] vo svojej aktuálnej verzii publikácie uvádza počet úmrtí mužskej populácie na akútny infarkt myokardu (AIM) za rok 2017 v absolútnej hodnote 2 673 teda 51,3/100 000 mužov. Štandardizovaná úmrtnosť predstavuje hodnotu 38,9. U žien je absolútna hodnota mortality 2034, pričom ide o 37,8/100 000 žien. Zároveň ich štandardizovaná úmrtnosť predstavuje hodnotu 16,8. Celkovo počet hospitalizovaných pacientov s diagnózou AIM predstavoval v danom roku 23 481 prípadov. Incidencia AIM na území ČR je podľa dát webu Regionálne spravodajstvo [5] 19 234, teda 18,2/10 000 obyvateľov. Intervalová prevalenciu AIM za rok 2017 reprezentuje hodnota 18 723, čo značí 17,7/10 000 obyvateľov.

Aj napriek zásadnému terapeutickému pokroku v rámci zdravotnej starostlivosti, neustále sa zlepšujúcim možnostiam neinvazívnej morfolologickej a funkčnej diagnostiky či invazívneho vyšetovania, ktoré umožňujú včasnú detekciu AIM aj u asymptomatických pacientov [3], na IM stále umiera takmer 1,8 milióna Európanov ročne, čo predstavuje asi 20% celkovej európskej mortality. Pozitívnu informáciu však ostáva, že aj napriek alarmujúcemu počtu fatálnych príhod, Európu v priebehu posledných desaťročí reprezentuje klesajúci trend mortality tohoto ochorenia [2].

2.2 Patofyziológia

Pojem infarkt myokardu značí smrť srdcových myocytov v dôsledku ischémie myokardu. Ide o akútnu alebo chronickú poruchu činnosti srdca najčastejšie vznikajúcu na podklade nerovnováhy medzi zásobovaním a spotrebou kyslíka v myokarde, pri poškodení koronárnych tepien, spravidla koronárnou aterosklerózou [1].

Až 70% akútnych príhod vzniká ruptúrou nestabilného koronárneho plátu [2], za vzniku intraluminálneho trombu jednej alebo viacerých koronárnych tepien. Vzniknutý trombus môže byť subokluzívny alebo okluzívny, intermitentný alebo trvalý, pričom odlišný stupeň nasadajúcej trombózy charakterizuje rôznu klinickú manifestáciu ochorenia. V prípade úplnej koronárnej oklúzie sa klinický priebeh zväčša manifestuje ako STEMI, a v prípade neúplného uzáveru zasa ako NSTEMI. Prítomnosť trombu je možné koronarograficky dokumentovať u 90% pacientov so STEMI a asi u 35-75% pacientov s NSTEMI [3].

Rozsah ischémie myokardu závisí od miesta zúženia koronárnych ciev alebo od kvality a rozsahu zasiahnutia kolaterálnej cievnej siete. Rozvoj aterosklerotického postihnutia tepien a následných komplikácií je úzko prepojený s nezdravým životným štýlom, nesprávnymi stravovacími návykmi, nedostatkom pohybu či psychosociálnym stresom [3]. Typickým príkladom rizikových faktorov vzniku AIM je metabolický syndróm (obezita, dyslipidémia, diabetes, artériová hypertenzia), fajčenie, vek nad 50 rokov, mužské pohlavie, abusus kokaínu ale aj pozitívna rodinná anamnéza [2].

2.3 Diagnostika

Manažment pacientov s akútnym uzáverom koronárnej artérie zahŕňa diagnostiku opierajúcu sa o anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, včasný monitoring 12-zvodového elektrokardiogramu (EKG), koncentráciu biochemických markerov myokardiálnej nekrózy pri vstupe, a následne v časovom odstupe, s poskytnutím adekvátnej terapie už od prvého medicínskeho kontaktu s pacientom [6].

Štvrtá univerzálna definícia Európskej kardiologickej spoločnosti [6] klasifikuje AIM ako myokardiálne poškodenie s klinickým dôkazom akútnej ischémie myokardu

a vzostupom a/alebo poklesom hodnoty srdcového troponínu aspoň s jednou hodnotou presahujúcou 99. percentil hornej hranice normy, a zároveň prítomnosť aspoň jednej z nasledujúcich podmienok:

- symptomatológia ischemie myokardu,
- nové ischemické zmeny na EKG,
- vznik patologických vln Q,
- novodokumentovaná strata variabilného myokardu alebo nová regionálna porucha kontrakility zodpovedajúca ischemickej etiológii, dokumentovaná zobrazovacími metódami,
- identifikácia intrakoronárnej trombózy počas koronarografie alebo pri autopsii.

2.3.1 Klinický obraz

Klinický obraz akútnych koronárnych syndrómov je rozmanitý v závislosti od koronárnej obštrukcie, ktorá je daná stupňom organického zúženia tepny aterosklerotickým plátom ale aj ďalšími faktormi [7].

Vedúcim príznakom STEMI, ktorý zahŕňa diagnostickú a terapeutickú kaskádu u pacientov s podozrením na AIM je stenokardia - akútny dyskomfort na hrudi popisovaný ako bolesť, tlak, zvieranie, napätie či pálenie [7] s lokalizáciou retrosternálne a vyžarovaním do krku, ľavého ramena, epigastria, sánky či medzi lopatky, v trvaní viac ako 30 minút [3]. K pridruženým symptómom radíme nauzeu, zvracanie – spôsobené silnou aktiváciou vágou, rovnako aj potenie či zblednutie, ktoré sú dôsledkom aktivácie vegetatívneho nervového systému. Ak zlyháva čerpacia schopnosť ľavej komory dochádza k pľúcnej kongescii a z nej vyplývajúcej dýchavice, ktorá môže postupne prejsť až do edému pľúc. Pri rozsiahlom poškodení (viac ako 40% kardiomyocytov ľavej komory) dochádza k vzniku kardiogénneho šoku. Klinický obraz AIM modifikuje aj silná afektívna zložka ako úzkosť a strach pacienta zo smrti. Rýchlosť činnosti srdca závisí od prítomnosti a typu porúch tvorby a prevodu vzruchov, ktoré rovnako vznikajú v dôsledku ischemie myokardu [1].

Nie je pravidlom, že STEMI sa vždy manifestuje iba bolesťou na hrudi. V skutočnosti až polovica prípadov ochorenia prebieha klinicky nemo [3]. Klinicky nemé infarkty sa vyskytujú častejšie u starších ľudí, žien, diabetikov a u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania. Spomínané rizikové skupiny charakterizujú atypické príznaky. V prípade žien sa častejšie jedná o bolesť brucha či závrat, s absenciou dyskomfortu na hrudníku. U starších pacientov je zas typickým prejavom dýchavica [2]. Rovnako u pacientov s modifikovaným EKG pri kardiostimulačnom rytme, blokádou pravého či ľavého Tawarového ramienka by mala byť zvýšená miera podozrenia vzniku IM [3].

Klinický obraz NSTEMI býva rovnako rôznorodý ako STEMI. Zahŕňa novú prolongovanú angióznu bolesť s charakterom zvierania či pálenia na hrudi, s vyžarovaním do horných končatín, krku, brady, viac menej dobre reagujúcou na podanie nitroglycerínu. Zriedkavé však nie sú ani atypické prezentácie ochorenia, a to častejšie u starších pacientov (nad 75 rokov), diabetikov, žien, pri renálnej insuficiencii a demencii. Atypické prejavy sú zhodné s STEMI formou infarktu [3].

2.3.2 Elektrokardiogram

Kľudový 12-zvodový EKG záznam je neoddeliteľnou súčasťou diagnostického postupu prvej línie u pacientov s podozrením na IM. Jeho realizáciu a interpretáciu sa odporúča vykonať do desiatich minút od prvého medicínskeho kontaktu, s cieľom odhaliť možný výskyt život ohrozujúcich arytmií, a možnosťou ich včasnej defibrilácie v prípade ich identifikácie [7].

Bioelektrické potenciály vznikajúce pri práci srdca získavame z povrchu tela, pomocou EKG elektród. Za bežných okolností zaznamenávame 12-zvodový zápis pozostávajúci z:

- troch štandardných bipolárnych končatinových zvodov (I,II,III),
- troch unipolárnych končatinových zvodov (aVR,aVL,aVF),
- šiestich unipolárnych hrudných zvodov.

Akútna ischémia myokardu je často charakterizovaná dynamickými EKG zmenami. Opakované EKG záznamy môžu poskytnúť rozhodujúce informácie v prípade, že iníciaľne EKG je nediagnostické. V takomto prípade je potrebné sériové zaznamenávanie štandardného EKG s fixnou pozíciou elektród v 15-30 minútových intervaloch, prípadne kontinuálny EKG monitoring počas prvých 1-2 hodín(ESC 2017).

Na základe elektrokardiogramu rozlišujeme dve skupiny pacientov:

- Pacienti s akútnou bolesťou na hrudníku s perzistujúcimi eleváciami úseku ST v trvaní >20 minút. Základom liečby týchto pacientov je okamžitá reperfúzia pomocou primárnej perkutánnej koronárnej intervencie alebo pomocou fibrinolytickej terapie.
- Pacienti s akútnym dyskomfortom na hrudníku, avšak bez pretrvávajúcich elevácií úseku ST, vykazujú zmeny EKG, ktoré môžu zahŕňať prechodné elevácie úseku ST, trvalé alebo prechodné depresie úseku ST, inverziu vln T, ploché vlny T alebo pseudonormalizáciu vln T, poprípade môže byť EKG normálne [7].

2.3.3 Detekcia kardiálnych biomarkerov

Biomarkery dopĺňajú klinické hodnotenie spolu s 12-zvodovým EKG v diagnostike, stratifikácii rizík a liečby pacientov s AIM. Srdcový troponín je najcitlivejším a najšpecifickejším laboratórnym biomarkerom myokardiálneho poškodenia. Vystupuje v podobe dvoch izoforiem I a T, ktoré vrcholia v 12 hodinách od vzniku ťažkostí a pretrvávajú až do 7 dní. Jeho zmena behom série odberov by mala byť interpretovaná ako kvantitatívny ukazovateľ – čím vyššia koncentrácia alebo absolútna zmena behom časového odberu, tým vyššia je pravdepodobnosť IM [7].

Pre diagnostiku AIM môžu mať klinický význam, za špecifických klinických podmienok, myokardiálne frakcie kreatinkinázy (CK-MB), ktorých výstup nastáva do 1 hodiny od nástupu symptómov, vrcholí v 10 hodine a normalizuje sa v priebehu dvoch až troch dní. V porovnaní so srdcovým troponínom môže CK-MB poskytnúť pridanú hodnotu ohľadne určenia doby myokardiálneho poškodenia a včasnú detekciu reinfarktu [7].

Natriuretické peptidy (natriuretický peptid typu B – BNP a N-terminálny fragment natriuretického peptidu typu B – NT-proBNP) poskytujú prognostické informácie ohľadom stratifikácie rizika akútneho srdcového zlyhania, rizika úmrtia a rizika vzniku fibrilácie predsiení [7].

2.3.4 Koronárna angiografia

Z hľadiska prognózy IM je nevyhnutné, aby zahájenie organizačných a terapeutických opatrení prebehlo ešte v prednemocničnej a včasnej nemocničnej fáze. Ďalšou neoddeliteľnou súčasťou manažmentu STEMI pacientov je spriechodnenie uzáveru koronárnej tepny [3], obnovenie prietoku krvi [2] a snaha o minimalizáciu celkového ischemického intervalu [3], prostredníctvom koronárnej angiografie.

V súčasnosti sú k dispozícii dva spôsoby primárnej reperfúznej terapie: mechanická primárna perkutánna koronárna intervencia (PKI) a medikamentózna fibrinolýza. Aktuálne odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti [6] uvádzajú ako preferovanú voľbu, avšak iba v prípade, že je možné zabezpečiť realizáciu výkonu do 120 minút od EKG diagnostiky STEMI, primárnu PKI. V prípade včasnej diagnostiky (do 60 minút) rozsiahleho predného STEMI je toto kritérium sprísnené na 90 minút [3].

Pacienti, ktorí časové kritérium realizácie primárnou PKI nespĺňajú, by mali prejsť manažmentom tzv. farmakoinvazívneho postupu, čo znamená, najskôr užiť fibrinolytickú terapiu a až následne absolvovať koronarografiu [3].

2.4 Terapia

Kľúčovým aspektom terapie AIM je individuálna stratifikácia rizika, zabezpečenie optimálnej medikamentózne antiischemickej a antitrombotickej liečby a v prípade vyhovujúcich pacientov zváženie invazívnej koronárnej revaskularizácie [3].

Manažment terapie IM zahŕňa primárnu reperfúziu terapiu, ktorá je indikovaná u pacientov s klinickými príznakmi STEMI a eleváciou ST segmentu na EKG, alebo s obrazom novej blokády ľavého či pravého Tawarového ramienka, do 12 hodín od vzniku príznakov. Pacientom s príznakmi pretrvávajúcej ischémie a pretrvávajúcimi eleváciami ST na EKG je primárnu reperfúziu liečbu možné rovnako aplikovať po 12 hodinách [3].

V prípade zmeškania časového kritéria možnosti revaskularizácie prostredníctvom primárnej PKI je indikovaná aplikácia trombolytika prednemocničnej zdravotnej starostlivosti - tenekteplázy v bolusovej intravenózne injekcii. Alternatívou je tiež altepláza, ktorá má však nevýhodu infúzneho podania. Pred aplikáciou oboch foriem trombolytík je nevyhnutné vylúčiť kontraindikácie fibrinolýzy [3].

Ďalším zásadným komponentom je akútna antitrombolitická terapia Tabuľka 2.1. Kyslíková terapia sa odporúča v prípade poklesu arteriálnej saturácie pod 90%. V prípade adekvátnych hodnôt krvného tlaku avšak pretrvávajúcej bolesti na hrudi je vhodné zvážiť podanie nitrátov (Oren 2021). Pri výraznej bolesti je indikované intravenózne podanie opioidov.

Tabuľka 2.1: Akútna antitrombolitická terapia. Zdroj [3].

Plánovaná fibrinolytická terapia	Plánovaná primárna PKI	Bez reperfúzne terapie
ASA 200 mg	ASA 200 mg	ASA 200 mg
Klopidogrel 300 mg (>75 rokov: 75 mg)	Tikagrelor 180 mg alebo Prasugrel 60 mg alebo Klopidokrel 600 mg	Klopidogrel 300 mg
UFH 60 I.U./kg i.v. bolus alebo Enoxaparin ≤ 75 rokov: 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c. o 15 min neskôr. >75 rokov: 0,75 mg/kg s.c.	Enoxaparin 0,5mg/kg i.v. alebo UFH 60 I.U./kg i.v. bolus	UFH 60 I.U./kg i.v. bolus alebo Fondaparinux 2,5 mg i.v. alebo Enoxaparin ≤ 75 rokov: 30 mg i.v. + 1 mg/kg s.c. o 15 min neskôr. >75 rokov: 0,75 mg/kg s.c.

ASA: kyselina acetylsalicilová; UFH: nefrakcionovaný heparín

2.5 Prognóza

Akútny infarkt myokardu je závažným spoločenským a zdravotníckym problémom, ktorého komplexný manažment predstavuje organizačne, odborne a finančne mimoriadne náročnú oblasť medicíny [3].

Prognózu ochorenia ovplyvňuje viacero faktorov, medzi ktorými figuruje vek pacienta, Killipova klasifikácia srdcového zlyhania pri AIM, stratégia a oneskorenie podania terapie, anamnéza predchádzajúceho IM a ďalšie pridružené komorbidity pacienta [6].

Neustále vysokú mortalitu ochorenia potvrdzujú zozbierané dáta pojednávajúce o tom, že najmenej jedna tretina úmrtí nastáva ešte pred príchodom pacientov do nemocnice. Ďalších minimálne 5% - 10% z hospitalizovaných pacientov umrie v priebehu prvých 12 mesiacov po IM a takmer 50% po ich prepustení z nemocnice vyžaduje opätovnú hospitalizáciu dokonca ešte v tom istom roku [2]. Lepšie výsledky rekonvalescencie sú však zaznamenané u pacientov, ktorí podstúpili včasnú reperfúziu - trombolytickú liečbu do 30 min od prvého zdravotníckeho kontaktu alebo PKI do 90 min od rozpoznania príznakov [2].

Odhadnúť celkovú prognózu pacientov je však mimoriadne náročné, často nemožné, vzhľadom na fakt, že ich veľká časť uniká pozornosti oficiálnych registrov. Je to tak aj napriek tomu, že práve precízna evidencia by výrazne prispela k adekvátnemu zmapovaniu prognózy hospitalizovaných pacientov [3].

2.6 Index arytmogénézy – Interval TpTe

Malígne komorové arytmie, definované komorovou tachykardiou a komorovou fibriláciou výrazne ovplyvňujú hemodynamiku vnútorného prostredia. Ich incidencia pri akútnom infarkte myokardu je asi 5-10% avšak účinné metódy predikcie sú zriedkavé. V počiatočnom štádiu IM je zvýšená disperzia repolarizácie srdca a elektrická heterogenita predpokladom ich tvorby [8].

Elektrické vlastnosti srdca sú pri fyziologických podmienkach nastavené tak, aby procesy depolarizácie a repolarizácie prebiehali s optimálnym stupňom synchronizácie a homogénnosti [9]. Ischémiou postihnutý myokard vedie v závislosti od lokalizácie ischemického ložiska k vzniku porúch tvorby a vedenia vzruchov, čoho prejavom býva výskyt komorových extrasystol, komorových arytmií, atrioventrikulárnych a ramienkových blokad [2]. V snahe rýchlej diagnostiky spomínaných akútnych kardiovaskulárnych príhod boli definované elektrokardiografické indexy, ktorých predikčná hodnota akútnej fázy ochorenia bola nevyhovujúca z dôvodu, že k jej prejavom došlo až po niekoľkých týždňoch od uplynutia závažnej udalosti [10],[11].

V genéze arytmií sa však významne uplatnil interval TpTe definovaný ako interval medzi vrcholom – bod najvyššej amplitúdy vychýlenia a koncom vlny T. Substrát jeho existencie, napriech stenou komorového myokardu, predstavujú M bunky nachádzajúce sa v hlbokaj subepikardiálnej vrstve komôr srdca. Svojimi elektrofyziologickými vlastnosťami predstavujú istý medzistupeň medzi bunkami vodivého systému srdca a kontraktilnými kardiomyocytmi [9].

Mechanizmus prolongácie intervalu TpTe pri ischémii je doposiaľ neznámy aj napriek existencii viacerých relevantných hypotéz. Ischémia myokardu vedie ku komplexným metabolickým a iónovým zmenám, ako sú pokles intracelulárneho draslíka, vzostup extracelulárneho draslíka, hypoxia či acidóza, ktorých výsledkom je dočasné predĺženie a následné skrátenie trvania akčného potenciálu v ischemickej zóne. Rozdiel v trvaní akčného potenciálu medzi ischemickým a normálnym tkanivom spolu s paradoxným predĺžením refraktérnej periódy v ischemickom myokarde vytvára elektrofyziologickú nehomogenitu vo ventrikulárnom myokarde a zvyšuje tak transmuralnú disperziu komorovej repolarizácie, ktorá predisponuje výskyt arytmií [10]. Toto zvýšenie amplitúdy disperzie repolarizácie sa na povrchovom EKG odrazí predĺžením intervalu TpTe.

Meranie intervalu TpTe vo veľkej miere podmieňuje umiestnenie elektród 12-zvodového EKG na tele pacienta. Štúdie popisujú metódu dotyčnice - čas v milisekundách, kde vrchol vlny T je stanovený jej najviac pozitívnou, respektíve najviac negatívnou amplitúdou od izoelektrickej línie [9]. Priesečník dotyčnice zostupnej časti vlny T a izoelektrickej línie bol definovaný ako koniec vlny T. Ďalšou metódou meranie intervalu TpTe je „Tail method“, ktorá pri meraní využíva zvod s najdlhším predĺžením tohto intervalu od jeho vrcholu, až po koniec vlny T [12]. Hetland a kol. zdôvodňujú rozdiel v meraniach tým, že metóda dotyčnice nezahŕňa terminálnu fázu vlny T. Meranie býva najčastejšie realizované v prekordiálnom zvode V5 poprípade v alternatívnych zvodoch V4 a V6 podľa uvedeného poradia [9]. Literatúra však popisuje aj ďalšie možnosti merania ako globálny TpTe a metódy (digitálne EKG) [13].

Meranie intervalu TpTe komplikujú nezriedkavé situácie ako nevýrazná či nízka voltáž vlny T, problém predstavuje aj bifázická terminálne negatívna vlna T či artefakty EKG záznamu. EKG elektródy sú tiež z merania vynechané v prípade, kedy je amplitúda vlny T nižšia ako 1,5mm [9].

3 Ciele práce

Cieľom systematického prehľadu a následnej metaanalýzy je identifikácia, systematizácia a vyhodnotenie dôkazov ohľadom vhodnosti a využívania intervalu TpTe ako prediktora malígnych komorových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu.

Prostredníctvom odborných publikácií popísať prehľad súčasného stavu, ktorý bude pojednávať o problematike akútneho infarktu myokardu, so systematickým prechodom od epidemiológie, cez diagnostiku až po prognózu závažného ochorenia. Zároveň krátko definovať indexy arytmogénity, z ktorých pozornosť venovať predovšetkým intervalu TpTe, ktorý sa v genéze malígnych komorových arytmií uplatnil ako ich prediktor.

Tvorba protokolu systematického prehľadu podliehajúceho odporúčaniam všeobecne platného dokumentu PRISMA s rešpektovaním postupov Cochrane a požiadaviek PROSPERO. Príprava vzniknutého kontrolného zoznamu na registráciu v systéme PROSPERO. Formulácia problému metódou PICO a definícia výskumnej otázky s predstavením súboru kľúčových slov. Prostredníctvom kontrolného nástroja CHARMS stanoviť kritéria zaradenia a vyradenia štúdií. Neskôr jeho opätovné využitie pri extrakcii dát. Príprava a následná aplikácia vyhľadávacej stratégie systematického prehľadu so zameraním na vyhodnotenie predikčnej účinnosti intervalu TpTe v asociácii so vznikom malígnych komorových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Pri hodnotení kvality štúdií vychádzať z nástrojov QUIPS a NOS. Aplikovať kvantitatívny prístup pre integráciu údajov predikčnej účinnosti EKG markera komorovej repolarizácie. Zhodnotenie heterogenity štúdií a výsledky prezentovať prostredníctvom forest grafu.

Zhodnotiť a popísať výsledky, na základe ktorých dôjde k potvrdeniu alebo vyvráteniu validity intervalu TpTe ako prediktora srdcových arytmií.

4 Metódy

Systematický prehľad je výsledkom organizovanej syntézy dôkazov o konkrétnej téme [14]. Pre podmienky práce bol aplikovaný oficiálne doporučený postup PRISMA [15], zostavený z preferovaných položiek metodologického minima pre report systematických prehľadov a meta-analýz. Jednotlivé kroky kontrolného zoznamu boli navrhnuté tak, aby transparentne odôvodnili realizáciu systematického prehľadu a presne popísali činnosti a výsledky práce recenzentov. Protokol pozostáva z metód identifikácie, výberu, hodnotenia a syntézy štúdií.

V súčasnosti je k dispozícii viacero možností registrácie revízných protokolov systematických prehľadov na verejne prístupných serveroch. Jedným z nich je medzinárodný perspektívny register systematických prehľadov PROSPERO [16], ktorý poskytuje komplexný zoznam registrovaných systematických prehľadov venovaných zdravotnej starostlivosti, čím predchádza vzniku ich duplicit. Register akceptuje protokol štúdie akéhokoľvek dizajnu avšak pod podmienkou, že systematický prehľad spĺňa všetky štandardné kritériá oprávnenosti, a v registračnom formulári je obsiahnutá podrobná metodológia prehľadu.

4.1 Formulácia výskumnej otázky

Výskumná otázka je autorom definovaný problém a základ komplexného procesu zostavovania systematického prehľadu, ktorého riešenie bude možné nájsť s použitím metód systematického prehľadu a metaanalýzy. Výskumná otázka musí výstižne popisovať problém, vymedziť pole pôsobnosti autora a zároveň informovať čitateľa [17].

Odporúčanou formou vyhľadávania relevantných informácií k zodpovedaniu stanovenej výskumnej otázky je aplikácia tzv. PICO(TS) formátu. Ide o jednotný a systematický postup identifikácie konkrétnych prvkov klinického problému. Poskytuje účinný rámec vyhľadávania v elektronických databázach, určených pre získanie relevantných publikácií k stanovenej klinickej otázke, na ktorú hľadáme odpoveď. Správne a presne formulovaná PICO(TS) otázka zvyšuje pravdepodobnosť identifikácie dôveryhodných dôkazov, znižuje riziko výskytu nepodstatných či prílišných informácií. Formulácia PICO(TS) otázky sa líši od zámeru štúdie [17].

Základný PICO model pre kvantitatívne štúdie intervencií zahŕňa komponenty:

- P (patient): pacient, inými zdrojmi tiež uvádzaná populácia alebo problém
- I (intervention): intervencia pojednávajúca o predmete záujmu, často novom či prácou overovanom postupe
- C (comparison intervention): alternatívna intervencia, eventuálne kontrolná skupina
- O (outcome): výsledný efekt, tiež očakávaný výsledok

V rámci bližšej konkretizácie výskumnej otázky bol základný model tejto metódy rozšírený o ďalšie komponenty:

- T (time): časový rámec štúdie
- S (setting): prostredie štúdie

Pre podmienky práce metóda PICO pojednáva o riešenom probléme v rámci základného modelu:

Populácia

Definuje relevantnú vzorku zaradenia štúdií – participantov starších ako 18 rokov s primárnou klinickou diagnózou akútneho infarktu myokardu. Populáciu reprezentujú osoby s údajom bolesti na hrudníku v trvaní viac ako 30 minút, EKG zmeny naznačujúce novovzniknutú ischémiu minimálne v dvoch susedných zvodoch alebo zvýšené hodnoty srdcových biomarkerov. Štúdie budú zaradené bez ohľadu na ďalšie pridružené komorbidity participantov a súčasne nebudú kladené požiadavky na miesto vzniku akútnej srdcovej príhody (nemocničné, domáce či ambulantné prostredie).

Intervencia

Štúdie vyhodnocujúce predikčnú schopnosť perspektívneho intervalu TpTe, definovaného ako bod najvyššej amplitúdy vychýlenia a terminálnej fázy vlny T.

Komparátor

Komparátor je vzhľadom na typ práce nešpecifikovaný. Pri výbere štúdií nezáleží na tom, či došlo v rámci pôvodnej výskumnej otázky k porovnaniu predikčnej schopnosti TpTe intervalu s inými markermi komorovej repolarizácie.

Výsledky

Záverom predpokladaného výsledku je predikcia vzniku srdcových komorových arytmií, v genéze ktorých sa významne uplatnil elektrokardiologický parameter TpTe. Všetky štúdie preto musia prezentovať výsledky predikčnej schopnosti TpTe intervalu v asociácii k vzniku srdcových arytmií.

4.2 Zaradzovacie a exkluzívne kritéria systematického prehľadu

Aby bola štúdia zahrnutá či vyradená zo systematického prehľadu musí ne/splňať základné oblasti skúmaného problému. CHARMS (Checklist for critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies) [18] je kontrolným nástrojom pozostávajúcim z dvoch dôležitých častí, kde prvá sumarizuje kľúčové položky na usmernenia rámca cieľa, stratégie vyhľadávania a kritérií zaradenia a vyradenia štúdií. Ďalšia časť kontrolného zoznamu bude aplikovaná nižšie vzhľadom na to, že popisuje domény a ich jednotlivé špecifické položky extrakcie štúdií predikčného modelu.

Kritériá zaradenia a vyradenia štúdií:

- Zahnuté budú všetky doteraz publikované štúdie zaoberajúce sa výskumnou otázkou.
- Do systematického prehľadu budú zaradené publikácie, ktorých štatistické dáta korelujú s vytýčenými parametrami metaanalýzy.
- Štúdia nebude do systematického prehľadu zahrnutá v prípade, že súčasťou jej populácie budú participanti, u ktorých sa nejedná o akútnu formu infarktu myokardu.
- Vylúčené budú aj všetky ďalšie publikácie, ktorých primárnym koncovým bodom nie je vznik komorových srdcových arytmií alebo ak sa nebude jednať o predikčnú schopnosť intervalu TpTe.
- Vyradené budú tiež kazuistiky, zvieracie štúdie, skúšobné protokoly či abstrakty z konferencií bez recenzovaného plného textu.

4.3 Vyhľadávacia stratégia a identifikácia štúdií

Vyhľadávacia stratégia bude vytvorená kombináciou kľúčových slov, ich synonym a výrazov, ktoré súvisia s popisom definovanej populácie, intervencie alebo klinického výsledku. V prípade dostupnosti budú použité aj MeSH (Medical Subject Headings) termíny - spôsob indexovania v správe Americkej národnej knižnice, ktorého cieľom je zjednodušiť vyhľadávanie v odbornej literatúre. Vyhľadávacia syntax bude vo vyžadovanej forme aplikovaná v rámci pokročilého vyhľadávania, čo znamená užívanie úvodzoviek, logistických spojok (AND, NOT, OR) a zástupných znakov podľa všeobecne platných pravidiel v rámci jednotlivých bibliografických databáz.

K identifikácii vyhovujúcich publikácií slúžia zdravotnícke a multidisciplinárne elektronické databázy. Vyhľadávanie bude prebiehať v MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Scopus od ich vzniku až po dátum exportu štúdií. V prípade dostupnosti bude využitá Ovid platforma. Cieľom aplikácie viacerých elektronických zdrojov je maximalizácia relevantných publikácií.

Jednotlivé databázy disponujú ponukou viacerých filtrov v rámci bližšej špecifikácie vedeckej otázky. Pre podmienky tejto práce však nebudú použité žiadne obmedzenia týkajúce sa kritérií jazyka, či roku publikovania, práve preto, aby bol zachytený čo najširší záber štúdií. Vyhľadávacie stratégie databáz budú zostavované v anglickom jazyku. V prípade dohľadania štúdie v inom ako anglickom jazyku, na určenie jej potencionálnej spôsobilosti bude použitý Prekladač Google. V prípade, že sa článok bude javiť ako spôsobilý, cieľom bude ponechať ho a preložiť prostredníctvom profesionálnej prekladateľskej služby.

V prípade, že v štúdiu, ktorá spĺňa inkluzívne kritériá budú chýbať potrebné dáta, bude vynaložená snaha o nadviazanie kontaktu s jej autorom. Tento krok bude riadne zaevidovaný v protokole štúdie. Rovnako bude zaznamenaná situácia v prípade, že autor už nie je na žive.

Výsledok aplikácie súboru predom stanovených kľúčových slov v rámci jednotlivých bibliografických databáz bude exportovaný do webového softvéru Rayyan [19], online nástroja zabezpečujúceho prijateľnejšiu formu prezerania a vyhodnocovania elektronických zdrojov. Rayyan [20] patrí medzi preferované softvéry správy systematických prehľadov. Užívateľ má možnosť nahrávať do jeho systému citácie a články v plnom rozsahu, ponúka tiež jednotný informačný panel na prepracovanie detailov systematického prehľadu a umožňuje spoluprácu recenzentov pri prehľadávaní jednotlivých publikácií. Práve táto výhoda bude plne využívaná v rámci deduplikácie či skríningu názvu a abstraktu, ktorý budú vykonávať dvaja nezávislí recenzenti - školiteľ a študent, aby došlo k minimalizácii chybovosti. Ich prípadné nezhody budú riešené konsenzom alebo bude k diskusii prizvaný tretí nezávislý člen tímu – konzultant práce. Ak dôjde v rámci tohto skríningu čo i len k minimálnemu podozreniu na spôsobilosť štúdie, je nevyhnutné jej zaradenie do sekundárneho výberu, ktorý reprezentuje skrínung plných textov dohľadaných publikácií. Aj sekundárnu fázu skrínungu budú vykonávať dvaja nezávislí recenzenti, ktorých prípadné nezhody budú vyriešené konsenzom, eventuálne k diskusii znova pristúpi tretí člen hodnotiaceho tímu. Celá stratégia vyhľadávania bude zobrazená prostredníctvom PRISMA diagramu.

4.4 Extrakcia dát

Extrakcia dát prebehne aplikáciou vyššie spomínaného kontrolného protokolu kritického hodnotenia a extrakcie údajov systematických prehľadov štúdií predikčného modelu a prognostických faktorov (CHARMS) [18]. Dáta budú extrahované do vopred špecifikovanej tabuľky v programe Microsoft Excel, ktorá slúži ako štandardizovaný formulár pre ich následné spracovanie. Extrahované budú dátové prvky ako: meno autora, rok a dizajn štúdie, populácia (počet mužov a žien), lokalizácia infarktu myokardu, typ reperfúznej terapie, metóda merania intervalu TpTe, dĺžka intervalu TpTe u pacientov s potvrdeným alebo nepotvrdeným výskytom arytmií a samozrejme kvantitatívne údaje potrebné k spracovaniu meta-analýzy (pomer šancí, senzitivita, špecificita, cut-off).

Dáta budú extrahované jedným členom tímu a teda študentom. V prípade, že niektoré z informácií nebudú k dispozícii, bude vyvinutá snaha o rekonštrukciu pôvodných dát.

4.5 Vyhodnotenie metodického skreslenia

Kritické hodnotenie štúdií prognostických faktorov je nevyhnutné k identifikácii skreslenia, ktoré by mohlo významne ovplyvniť výsledky štúdie. Hodnotenie kvality dohľadaných relevantných publikácií preto zabezpečia nástroje QUIPS (Quality in Prognosis Studies) [21] a NOS [22].

Hayden a kol. popisujú vývoj a zdokonalenie nástroja QUIPS obsiahnutého o relevantné otázky súvisiace s identifikovanými 6 oblasťami, ktoré je potrebné zvážiť pri hodnotení validity a skreslenia v štúdiách prognostických faktorov. Príloha C sumarizuje 6 domén skreslenia, vrátane podnetných položiek pre každú doménu spolu s celkovým hodnotením. Pre jednotlivé charakteristiky je hodnotenie domén do maximálneho skóre 5 s výnimkou domény účasti na štúdiu. Tá hodnotí jednotlivé charakteristiky maximálnym skóre 3. Hodnotiteľ môže tiež charakteristike prideliť skóre 2.5 a v prípade, že sa nejedná o zhodu je charakteristika obodovaná skóre 0. Položky, ktoré nie sú relevantné pre konkrétnu štúdiu alebo kontrolnú otázku môžu byť vynechané alebo preskočené. Ku klasifikácii nástroja je každá zo 6 potenciálnych domén hodnotená vysokým, stredným alebo nízkym rizikom zaujatosti [21].

Study Participation (reprezentatívnosť vzorky): napomáha hodnotiteľovi posúdiť, či asociácia uvedená v štúdiu je validným odhadom skutočného vzťahu medzi prognostickým faktorom a výsledkom záujmu v populácii. K vykonaniu tohto úsudku sa zvažuje podiel zúčastnených osôb, základná vzorka štúdie, popis, hodnotiaci rámec či nábor participantov a tiež zaraďovacie a vyrad'ovacie kritériá. Vysoké riziko zaujatosti vzniká ak je v štúdiu nízka miera účasti, vzorka štúdie sa výrazne líši vo veku a pohlaví od zdrojovej populácie alebo ak pacienti sú zaradení skôr selektívne ako by nasledovali po sebe. Naopak štúdia s vysokou účasťou vyhovujúcich po sebe nasledujúcich pacientov, ktorých charakteristiky sú podobné zdrojovej populácii svedčia o nízkom riziku zaujatosti.

Study Attrition: doména pomáha posúdiť, či uvádzaná súvislosť medzi prognostickým faktorom a výsledkom je skreslená skupinou účastníkov, ktorí štúdiu ukončili bez udania dôvodu. K hodnoteniu je potrebné zvážiť koľko účastníkov odstúpilo zo štúdie, dôvod ich ukončenia a rozdiely v charaktere osôb, ktorí štúdiu ukončili v porovnaní s tými, ktorí ju dokončili. Za štúdiu s nízkym rizikom skreslenia je považovaná tá, ktorá disponuje kompletným obdobím sledovania u pacientov alebo má zadokumentované dôkazy o náhodne chýbajúcich účastníkoch.

Prognostic Factor Measurement: doména zvažuje definíciu prognostického faktora a pomáha posúdiť, či štúdia merala prognostický faktor podobným, platným a spoľahlivým spôsobom u každého účastníka. Nízke riziko skreslenia je popísané vtedy, ak meranie prognostického faktora prebehlo podobne, platnou a spoľahlivou metódou u všetkých účastníkov. Naopak vysoká miera skreslenia nastáva pri použití

nespoľahlivej metódy merania alebo použitím rôznych prístupov, ktorých výsledkom je systematicky nesprávna klasifikácia.

Outcome measurement: doména pomáha posúdiť, či štúdia merala klinický výsledok u všetkých účastníkov podobným, spoľahlivým a platným spôsobom. Je potrebné zvážiť výsledok, dôkazy o validite, spoľahlivosti a podobnosti merania pre rôzne úrovne prognostického faktora. Uvažované informácie môžu zahŕňať relevantné externé zdroje o vlastnostiach merania, zaslepenom meraní a potvrdení výsledku iným platným a spoľahlivým testom na podporu úsudku. Vysoké riziko skreslenia je pravdepodobné v prípade, že dôjde k rozdielnemu meraniu výsledku súvisiaceho s rozsahom vystavenia prognostického faktora napr. ak sú kardiovaskulárne výsledky posudzované extenzívnejšie u fajčiarov ako nefajčiarov. Nízke riziko skreslenia sa očakáva v prípade, že výsledok bol meraný podobne u všetkých účastníkov s použitím platnej a spoľahlivej miery.

Study Confounding: doména pomáha posúdiť, či iný faktor môže vysvetliť súvislosť štúdie. Hodnotiteľ zvažuje validitu, spoľahlivosť a podobnosť merania potencionálnych mätúcich faktorov, ktorých prítomnosť ovplyvňuje študovanú premennú u všetkých účastníkov, a či sú v štúdií alebo analýze zohľadnené všetky dôležité mätúce faktory. Vysoké riziko skreslenia je očakávané v prípade, že by účinok a výsledok prognostického faktora mohol vysvetliť iný faktor súvisiaci s prognostickým faktorom. Naopak štúdie s adekvátnym meraním dôležitých potencionálnych mätúcich premenných a zahrnutie týchto premenných do vopred špecifikovanej analýzy viacerých premenných majú nízke riziko skreslenia.

Statistical analysis and Reporting: pomáha posúdiť, či sú výsledky skreslené pravdepodobne alebo z dôvodu analýzy či reportu. K hodnoteniu je nevyhnutné zvážiť predložené údaje, určiť primeranosť ich analytickej stratégie a procesu tvorby modelu pričom preskúmať aj obavy týkajúce sa selektívneho reportu. Selektívny report je veľmi dôležitou otázkou v prípade prognostických faktorov pretože štúdie bežne uvádzajú iba faktory pozitívne spojené s výsledkami. Aby sme uvažovali o nízkom riziku skreslenia v štúdií štatistická analýza musí vyhovovať dáta, sú splnené štatistické predpoklady a všetky primárne výsledky sú vykázané.

NOS je výsledkom spolupráce univerzít Newcastle (Austrália) a Ottawa (Kanada), ktorých zámerom bolo vyvinúť jednoduchý nástroj hodnotenia kvality nerandomizovaných štúdií pri tvorbe systematických prehľadov. Hodnotiaci nástroj svojím dizajnom, obsahom a jednoduchosťou užívania začleňuje hodnotenie kvality do interpretácie meta-analytických výsledkov. Ako voľne dostupná 8-položková škála, so samostatnou verziou pre kohortové štúdie a štúdie prípadov a kontrol, je založená na hviezdicovom skórovacom systéme, ktorého princíp hodnotenia spočíva v udelení bodu prítomnému znaku kvality. Hodnotenie štúdie prebieha v rámci troch kategoriálnych kritérií. Hlavná zložka nástroja - výber študijných skupín je odstupňovaný 4

hviezdičkami pričom kladie dôraz predovšetkým na metodologickú kvalitu primárnych štúdií. Druhá zložka nástroja - porovnateľnosť skupín je hodnotená dvoma hviezdičkami. Poslednú zložku nástroja ohodnotia tri hviezdičky a používa sa k hodnoteniu klinických výsledkov alebo expozície štúdií. Hodnotenie je teda do maximálneho skóre 9. Vysokiej alebo nízkej kvalite sa nepriradzuje žiadna špecifická hodnota, hoci vyššie skóre naznačuje väčšie využitie priaznivých metodologických aspektov [14]. Iná literatúra však popisuje bodovacie skóre nasledovne: >8 dobré (nízke riziko skreslenia), 7-5 uspokojivé (stredné riziko skreslenia) a <5 nekvalitné (vysoké riziko skreslenia) [23]. NOS je taktiež obsiahnutá v Prílohe C.

Hodnotenie kvality štúdií v podobe extrakcie charakteristík pomocou štandardizovaného formátu oboch nástrojov zo zahrnutých štúdií vykonajú nezávisle od seba dvaja recenzenti. Pre prípadné nezhody je snaha o dosiahnutie konsenzu, eventuálne môže byť k diskusii prizvaný tretí nezávislý člen tímu.

4.6 Metaanalýza

Metaanalýza je spôsob kvantitatívneho vyhodnocovania systematického prehľadu, ktorá spočíva v aplikácii štatistických metód na vzniknutý dátový súbor. Má zmysel iba v prípade, ak populácia, intervencia, výsledky a základná výskumná otázka sú dostatočne podobné na to, aby sa dali zlúčiť k dosiahnutiu interpretovateľných výsledkov [24].

V práci bude veľkosť účinku predstavená samostatne meta-analyzovaným očisteným a neočisteným pomerom šanci, senzitivitou a špecificitou. Ak existuje dostatok dát na vykonanie metaanalýzy, neočistené a očistené odhady sa analyzujú oddelene aby došlo k odhaleniu skutočného prognostického faktora.

Dôležitým krokom je identifikácia modelu metaanalýzy, ktorý vystupuje v dvoch formách:

Model stálych efektov - je založený na predpoklade, že očakávaný účinok z každej štúdie je rovnaký. Pojednáva o homogénnych štúdiách, kde neexistujú žiadne rozdiely v kritériách výberu subjektov .

$$ES = \frac{\sum ES_i \cdot \omega_i}{\sum \omega_i},$$

Model náhodných efektov - predpokladá, že sú medzi štúdiami iné faktory ovplyvňujúce dáta a povoľuje tak ich väčšiu flexibilitu. Model náhodných efektov ďalej poskytuje konzervatívnejší postup so širšími intervalmi spoľahlivosti [25].

$$\omega_i^* = \frac{1}{v_i^*} = \frac{1}{v_i + \tau^2} = \frac{1}{SE_i^2 + \tau^2}$$

$$\tau^2 = \frac{Q - k - 1}{\sum \omega_i - \left(\frac{[\sum \omega_i^2]}{\sum \omega_i} \right)}$$

K zisteniu, ktorá zo štúdií má väčšiu váhu, je využívaný vážený priemer. Pridelenie váhy štúdií závisí od modelu efektov. Váha štúdií je zvyčajne určovaná podľa inverznej odchýlky. Menšie štúdie preto obvykle prispievajú menej k odhadom celkového účinku [25].

Na hodnotenie heterogenity - variability vlastností zahrnutých štúdií, sa využíva Cochranov Q test, ktorý však informuje iba o tom, či je heterogenita štúdie prítomná alebo neprítomná. Na druhej strane Higginsov I² test priamo kvantifikuje stupeň heterogenity metaanalýzy [25].

- I² = 100% x (Q-df)/Q
- (df=počet štúdií - 1)

Výsledky metaanalýzy budú prezentované prostredníctvom grafu typu forest plot. Tento typ grafu zobrazuje informácie ohľadom štúdií, ktoré sa podieľali na metaanalýze. Graf prezentuje veľkosť odchýlok medzi jednotlivými štúdiami a ich celkový výsledok. V jeho typickom modeli sú výsledky štúdií znázornené ako štvorec so stredom bodového odhadu výsledkov každej štúdie. Vodorovná čiara prechádzajúca štvorcami reprezentuje interval spoľahlivosti, ktorého hodnota je obvykle 95%. Celkový odhad metaanalýzy a jej intervalu spoľahlivosti sú uvedené v dolnej časti a reprezentované ako diamant. Stred diamantu predstavuje súhrnný bodový odhad a jeho horizontálne špičky predstavujú interval spoľahlivosti. Pre popisné charakteristiky a základné výpočty bude použitý program R. Jedná sa o licencovaný, dôveryhodný a dostupný štatistický program, adekvátny pre vyhodnotenie výsledkov metaanalýz.

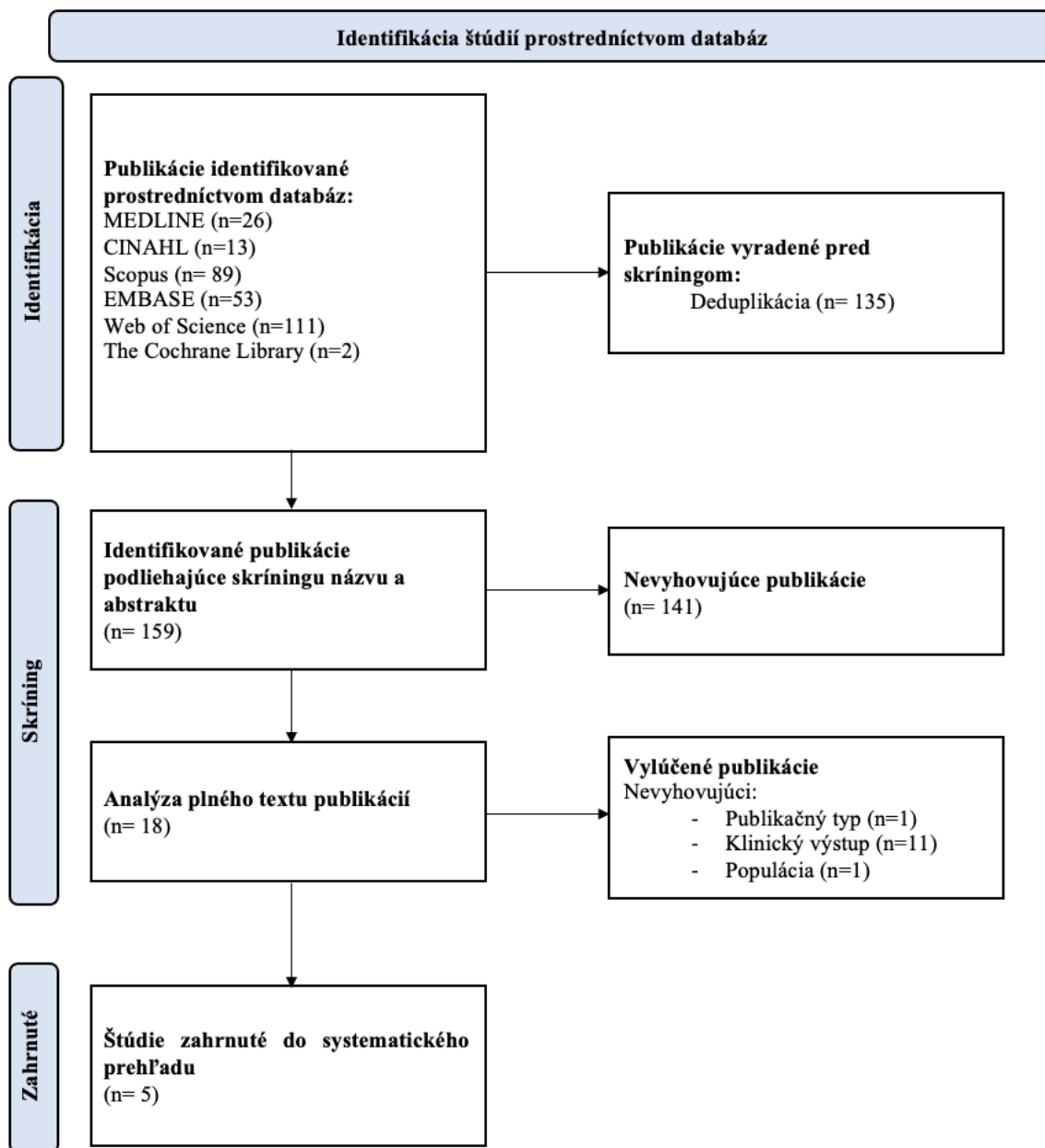
5 Výsledky

Registrácia revízneho protokolu v medzinárodnej databáze PROSPERO prebehla 19.3.2022. Príloha A je podrobným prehľadom kombinácie hľadaných výrazov, ktoré definujú riešenu problematiku a súčasne zobrazuje alternatívy vyhľadávania v rámci jednotlivých elektronických bibliografických databáz. Konkrétne 26, 2, 53, 13, 111 a 89 výsledkov bolo navrátených z databáz MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, Web of Science a Scopus, ktoré sú primárne venované potrebám zdravotníckych profesionálov. K identifikácii relevantných štúdií bola pri prehľadávaní v databázach EMBASE a MEDLINE využitá platforma Ovid. Vo všetkých databázach prehľadanie prebiehalo v rozpätí pokročilého vyhľadávania bez aplikácie akýchkoľvek kritérií obmedzenia roku publikácie či jazyka práce. Vyhľadávacia stratégia bola pre jednotlivé databázy zostavená v anglickom jazyku so zámerom podchytiť čo najširší záber a spektrum štúdií.

5.1 Identifikácia štúdií

Export z databáz prebehol 18.3.2022. Celkový počet dohľadaných výsledkov z vyššie definovaných databáz predstavoval 294 publikácií. Záver z vyhľadávania bol následne exportovaný do webového prehliadača Rayyan, ktorý zjednodušil prehľadanie jednotlivých článkov, čo výrazne zefektívnilo ďalšie kroky spojené s tvorbou literárneho prehľadu. V prvom kroku došlo k deduplikácii dohľadaných štúdií. Duplicity boli definované ako dva a viac výsledkov vychádzajúcich z analýzy rovnakého dátového súboru pričom do analýzy bol zaradený iba jeden z nich. Deduplikáciou bolo detekovaných 197 duplicit, z ktorých 135 bolo následne definitívne vyradených. Zvyšných 62 štúdií podstúpilo spolu s publikáciami, ktoré neboli identifikované ako duplicity, v konečnom počte 159, k primárnemu skríningu. Primárne sa posudzovalo na základe názvu a abstraktu. Články, ktoré sa zdali byť relevantné vytvorili základňu sekundárneho skríningu. V primárnom skríningu došlo k vyradeniu 141 štúdií. V sekundárnom skríningu, ktorého základom je prechádzanie plných textov, bolo k dispozícii 18 štúdií, u ktorých bolo potrebné zvážiť prítomnosť viacerých komponentov. Najčastejším dôvodom vyradenia bol nesprávny klinický výstup štúdie. Ďalšími príkladmi boli nevyhovujúca populácia či publikačný typ práce. Konečný počet podliehajúci spracovaniu meta-analýzy predstavoval 5 publikácií. Celý postup selekcie reprezentuje PRISMA diagram zobrazený na Obr. 5.1, pričom vyradené štúdie aj s dôvodom ich nezahrnutia obsahuje Príloha B. Dodatočne boli tiež prehľadávané zoznamy literatúry publikácii, ktoré postúpili k sekundárnemu skríningu, so zámerom navýšenia počtu relevantných prác a prípadného rozšírenie literárneho prehľadu. Touto cestou však neboli dohľadané žiadne ďalšie vyhovujúce štúdie. Selekcia je náročný

proces, ktorý si vyžaduje komplexný prístup. Pre minimalizáciu pravdepodobnosti chybovosti vplyvom subjektivity, bola práca s dohľadanými výsledkami podľa správneho postupu zostavenia systematického prehľadu v kompetencii dvoch od seba nezávislých členov tímu.



Obr. 5.1: PRISMA flow diagram

5.2 Extrakcia dát

Po riadnej identifikácii publikácií v súlade s vytvoreným protokolom bolo prístupné k extrahovaniu jednotlivých dát pomocou aplikácie CHARMS checklistu, pre ktoré bola predom vypracovaná tabuľka v programe Microsoft Excel. Medzi extrahovanými dátami nechýbali autor, rok a dizajn štúdie, populácia (s počtom mužov a žien), lokalizácia infarktu myokardu, druh reperfúznej terapie, metóda merania intervalu TpTe, dĺžka merania intervalu TpTe u pacientov s a bez výskytu komorových arytmií a kvantitatívne dáta potrebné pre vypracovanie meta-analýzy. Extrakcia bola vykonaná jedným členom tímu.

Tabuľka 5.1: Prehľad zaradených štúdií do meta-analýzy s ich základnou charakteristikou.

Autor	Rok	Dizajn	Populácia		Krajina
			M	Ž	
Ahmed T et al.	2019	P	182	56	Egypt
Mugnai G et al.	2016	P	171	52	Taliansko
Demidova M et al.	2019	R	285	129	Švédsko
Yu Z et al.	2018	R	162	36	Čína
Li G et al.	2021	R	145	55	Čína

P: prospektívna štúdia; R: retrospektívna štúdia; M: muži; Ž: ženy.

Celkovo bolo v práci zahrnutých 1273 pacientov s akútnym infarktom myokardu, ktorí podstúpili primárnu PKI. V populácii bola jasná predominancia mužov (n=945). To môže byť pravdepodobne zapríčinené a odôvodnené tým, že ženy po 50 sú zväčša chránené hormónmi, hlavne estrogénom, a preto sa výskyt IM u nich prejavuje až po menopauze, kedy sa jeho hladina výrazne znižuje. Z obsiahnutých štúdií mali práve dve [26], [27] prospektívny a tri [13], [28], [8] retrospektívny dizajn. Najstaršia zahrnutá štúdia bola publikovaná v roku 2016 [27] a najmladšia v roku 2021 [28]. Z hľadiska polohy sa publikovalo v štyroch krajinách - Čína [28],[8], Taliansko [27], Švédsko [13] ale aj Egypt [26]. Cieľ zahrnutých štúdií bol rôzny. O prehľade

zaradených štúdií s vytýčenými sledovanými základnými charakteristikami pojednáva Tabuľka 5.1.

Tabuľka 5.2 Charakteristika zaradených štúdií do meta-analýzy s ďalšími vytýčenými charakteristikami.

Autor	Rok	EKG	Lokalizácia IM	Meranie TpTe	TpTe (ms)	
					VTA	nVT
Ahmed T et al.	2019	pred/po pPCI	A(n=141)	Tangent V5 (V4-V6)	-	-
Mugnai G et al.	2016	pri príjme	A(n=223)	EKG V4 (V5-V6)	149±41; p=0.2	123±34; p=0.2
Demi-dova M et al.	2019	pred pPCI	I(n= 207)	EKG - ktorýkoľvek zvod	142±24; p=0.007	130±27; p=0.007
Yu Z et al.	2018	12 hod. od príznakov STEMI	A(n=121)	EKG V6	106.5±20.6; p<0.001	86.9±9.8; p<0.001
Li G et al.	2021	-	A(n=111)	-	140.52±28.32; p=0.001	123.88±32.87; p=0.001

A (Anterior): Predný infarkt myokardu; I (Inferior): Spodný infarkt myokardu; VTA: Komorová arytmia; nVTA: bez výskytu komorovej arytmie.

Tabuľka 5.2 pojednáva o ďalších dôležitých sledovaných charakteristikách, ktoré boli extrahované z primárnych štúdií. Vo väčšine publikácií bolo EKG pre sledovaný marker arytmiogenézy hodnotené digitálne pomocou prístroja EKG. Iba jedna štúdia [26] aplikovala pri meraní manuálnu metódu dotyčnice. Vzhľadom na malú vzorku štúdií a nedostatok informácií ohľadom preferencií výberu metódy od autorov nie je možné jednoznačne posúdiť, ktorá z metód má vyššiu validitu. Záznam EKG bol prevažne vyhotovený pred reperfúznou terapiou a poväčšine bolo možné pozorovať obraz predného STEMI. Publikácie delili pacientov do skupín s výskytom a bez výskytu komorových arytmií keďže takto bolo možné mohli najlepšie posúdiť prípadnú prolognáciu intervalu TpTe.

Demidova a kol. analyzovali otázku asociácie dĺžky intervalu TpTe pred PKI u pacientov so STEMI a vznikom reperfúznej komorovej fibrilácie. Pacientov v štúdiu rozdelili do skupín podľa toho, či u nich bol zaevidovaný výskyt reperfúznej komorovej fibrilácie alebo nie. Vstupné EKG natočené pred PKI bolo následne retrospektívne automaticky hodnotené pre záchyt komorovej fibrilácie (KF) v priebehu reperfúzie. V štúdiu bol pomocou logistickej regresnej analýzy hodnotený globálny TpTe vypočítaný medzi najskorším T vrcholom a najneskorším T endom v ktoromkoľvek z 12 zvodov EKG. Globálny TpTe bol v skupine pacientov s výskytom reperfúznej KF predĺžený oproti skupine pacientov u ktorých sa reperfúzna KF nevyskytla (142 ± 24 vs. 130 ± 27 ms; $p=0.007$). Záverom multivariačnej analýzy je, že globálny $TpTe \geq 131$ ms predikoval reperfúznú KF (OR= 3.74; 95% CI 1.70 - 8.14; $p=0.001$) čím sa stal jej významným prediktorom. Výsledná hodnota je však výrazne ovplyvnená metódou merania intervalu TpTe. Všeobecne sa v literatúre uvádzajú ako najčastejšie oblasti merania intervalu TpTe prekordiálne zvody V5, V6, V4 a rovnako zaváži, či oblasť bola alebo nebola zasiahnutá IM. Napríklad Mugnai a kol. hodnotil interval TpTe vo zvode V4 avšak iba vtedy ak nebol ovplyvnený IM alebo iným artefaktom. V takom prípade bolo možné použiť zvod V5 alebo V6. Ahmed a kol. zas meranie sústredili na zvod V5 pretože vraj najlepšie odráža transmúrnu os ľavej komory. Fakt, že vplyv merania zaváži potvrdila aj staršia štúdia autorov [8], ktorá pri štandardnom meraní intervalu TpTe konkrétne vo zvode V6 svojou multivariačnou a univariačnou regresnou analýzou taktiež potvrdzuje, že interval $TpTe > 100$ ms tiež vystupuje ako prediktor komorovej tachyarytmie a komorovej fibrilácie v akútnej fáze STEMI. Arytmie sú považované za jednu z hlavných príčin úmrtí pri STEMI, predovšetkým v rannej nemocničnej fáze. Mugnai a kol. analyzovali vzorku 223 pacientov s predným IM, ktorých priemerný vek predstavoval 64 ± 16 rokov a markery komorovej repolarizácie. EKG záznam bol zhotovený pri prijatí a následne na to analyzovaný. Populácia bola rozdelená do dvoch skupín kde pacienti s arytmiou vykazovali predĺženie intervalu TpTe (149 ± 41 vs. 123 ± 34 ; $p=0.2$). V každom prípade sa jednalo o komorovú fibriláciu iba v jednom prípade bola popísaná komorová tachykardia. Interval TpTe bol v univariačnom regresnom modeli významne spojený s pretrvávajúcimi komorovými arytmiami (OR = 1.02; 95% CI 1.01-1.03; $p < 0.0001$). Štúdia svojou analýzou potvrdila, že disperzia komorovej repolarizácie je naozaj výrazne zvýšená v akútnej fáze STEMI prednej steny. Ahmed a kol. u 238 pacientov s prvým IM a predinfarktovou angínou tiež skúmal súvislosť s výskytom nemocničných arytmií. Všetci pacienti podstúpili reperfúznú terapiu vo forme PKI, kde EKG bolo hodnotené pred, hneď po a 90 min po reperfúzii. Arytmie sa vyskytli u pacientov s aj bez predinfarktovej angíny s tým rozdielom, že pacienti s predinfarktovou angínou mali nižšie hodnoty intervalu TpTe (91.7 ± 20.2 vs. 81.2 ± 12.6 ms; $p=0.001$). Interval TpTe tak nezávisle predikoval vznik nemocničných arytmií čo potvrdila univariačná aj multivariačná logistická regresná analýza. Výsledky štúdie Li a kol. zas hovoria o intervale TpTe ako o významnom rizikom faktore komorových arytmií, ktoré komplikujú AMI. Aj keď sa

publikácie venovali rozličným klinickým výstupom, konzistentne reportovali o pozitívnej asociácii medzi predĺžením indexu arytмоgenézy TpTe a zvýšeným rizikom vzniku KT/KF.

5.3 Hodnotenie metodologickej kvality

Hodnotenie metodologickej kvality štúdií zahrnutých do systematického prehľadu zabezpečili nástroje – QUIPS a NOS (Príloha C). NOS je škála hodnotiaca riziko skreslenia v troch hlavných oblastiach: výber študijných skupín, porovnateľnosť kohort na základe dizajnu alebo analýzy a zistenie výsledkov (kohortové štúdie) alebo expozície (štúdie prípadov a kontrol). Na báze literatúrou [23] stanovenej stupnici hodnotenia najvyššie možné udelené skóre 9 hviezdíčiek získala retrospektívna kohorta [13] a retrospektívna štúdia prípadov a kontrol [8]. Ako problematická kategória nástroja je vnímaná oblasť porovnateľnosti skupín, kde niektoré štúdie nezískali žiadnu [28],[27] alebo iba jednu hviezdičku [26]. Aj napriek tomu výsledok škály hodnotenia Newcastle-Ottawa predstavuje pozitívny výsledok, v podobe 4 dobrých štúdií s nízkym rizikom skreslenia a iba jednu so stredným rizikom skreslenia.

Nástroj QUIPS hodnotil riziko skreslenia v rámci šiestich domén: účasť na štúdií, opotrebovanie štúdie, meranie prognostických skutočností, meranie výsledkov, matúce faktory, štatistická analýza a report výsledkov. V tomto nástroji neboli zaznamenané žiadne problematické kategórie a štúdie tak boli hodnotené vysokým skóre, čo tiež hovorí o ich nízkom riziku skreslenia. Posúdenie kvality štúdií prebiehalo dvoma nezávislými členmi tímu aby sa predišlo riziku skreslenia. V prípade, že medzi nimi došlo k nezhode k diskusii bol prizvaný tretí člen tímu so zámerom dosiahnutia konsenzu. Podrobnosti ohľadom hodnotenia kvality obsahuje Tabuľka 5.2.

Tabuľka 5.2: Nástroje hodnotenia kvality štúdií QUIPS a NOS

	Účasť na štúdií	Opatrebovanie štúdie	Meranie prognostického faktora	Meranie klinického výstupu	Mätúce faktory	Štatistická analýza a výsledky	Dizajn štúdie	(NOS) Skóre kvality
Yu et al. 2018	+	+	+	+	+	+	prípadov a kontrol	9
Demidova et al. 2019	+	+	+	+	+	+	kohorta	9
Mugnai et al. 2016	+	+	+	+	+	+	kohorta	7
Ahmed et al. 2019	+	+	+	+	+	+	kohorta	8
Li et al.2021	+	+	+	+	+	+	kohorta	7

QUIPS: Quality assessment of prognostic studies, NOS: Newcastle-Ottawa scale

5.4 Metaanalýza

V prípade meta-analýz často nastáva situácia, kedy je k dispozícii iba veľmi malé množstvo vyhovujúcich publikácií. Obzvlášť ak sú zadané veľmi špecifické kritériá alebo ak je skúmaná problematika ešte čerstvo predmetom klinického výskumu. Toto bol prípad aj tejto práce. Literatúra [25] však uvádza, že práve dve štúdie sú vyhovujúcim počtom k tvorbe meta-analýzy, avšak iba za predpokladu, že ich výsledky sú dostatočne podobné. To, či sa jedná o podobné štúdie možno interpretovať pomocou merania heterogenity, pričom bolo vyvinutých niekoľko prístupov k jej vyhodnocovaniu. Ide napríklad o využívanie Q-štatistiky, ktorej nevýhodou je však malá sila a preto je dopĺňaná o I^2 štatistiku, ktorá priamo kvantifikuje stupeň heterogenity štúdie.

V prípade, že predpokladáme vysokú mieru heterogenity štúdií je odporúčaná aplikácia modelu náhodných efektov. Tento model zahŕňa rozdiely medzi štúdiami vo

výpočtoch a zvyčajne zvyšuje šírku intervalu spoľahlivosti okolo súhrnného odhadu účinku, čím poskytuje konzervatívnejší odhad účinku [25].

V úvode práce bol zámer veľkosť účinku predstaviť samostatne meta-analyzovanou očistenou a neočistenou štatistikou - pomerom šancí, a základnými ukazovateľmi diagnostickej presnosti - senzitivitou a špecificitou. Aby však mohli byť tieto štatistiky použité museli by byť porovnateľné naprieč všetkými štúdiami. Dohľadané publikácie sa však reprezentovali skôr rôznorodosťou ako porovnateľnosťou v sledovanom type dát.

Tabuľka 5.4 popisuje štatistické dáta, ktoré boli extrahované pre potreby meta-analýzy. Už vyššie v texte bolo spomenuté, že spôsob merania intervalu TpTe sa nezhodoval v ani jednom prípade zo spracovávaných štúdií. Nezáležalo na tom či sa jednalo o výber EKG zvodov hodnotenia, alebo samotné meranie (digitálne prostredníctvom EKG, manuálne meranie). V jednom prípade publikácie [28] tieto informácie dokonca absentovali úplne. Ahmed a kol. sledovali v skupinách výskyt predinfarktovej angíny a preto v tomto prípade chýbajú informácie ohľadom prolongácie intervalu TpTe v rámci skupiny pacientov s výskytom komorových arytmií. Cut-off hodnota bola vypočítaná iba pre dve štúdie [13] [8] a preto nebolo možné spracovať ani tieto štatistiky. Senzitivitu a špecificitu zas počítala v rámci publikácie iba Demidova a kol. Čo sa týka charakteristiky pomeru šanci aj tu je badať značné rozdiely vo výsledkoch nezávisle od toho či sa jedná o multi alebo univariačnú regresnú analýzu. Prehľad jednotlivých charakteristík aj s hodnotami popisuje Tabuľka 5.4.

Tabuľka 5.4: Tabuľka popisuje extrahované štatistické charakteristiky štúdií meta-analýzy

Autor	Rok	Cut-off hodnota	SE.	ŠPE.	OR U	OR M
Ahmed T et al.	2019	-	-	-	OR=1.15; 95%CI 1.11-1.25; p<0.0001	OR=1.2; 95%CI 1.11-1.21; p<0.0001
Mugnai G et al.	2016	-	-	-	OR=1.02; 95%CI 1.01-1.03; p<0.0001	-
Demidova M et al.	2019	131ms; p=0.001	58% p=0.001	73% p=0.001	OR=3.41; 95%CI 1.66-7.04; p=0.001	OR=3.74; 95% CI 1.70-8.14; p=0.001
Yu Z et al.	2018	101ms; p<0.001	-	-	OR= 11.9; 95%CI,5.3-	OR=3.1; 95% CI,1.8-

					26.8; p<0.001	11.7; p=0.040
Li G et al.	2021	-	-	-	-	OR=7.224; 95%CI 2.613-17.97; p< 0.001

SE.: senzitivita; ŠPE.: špecificita; OR U: Univariačná regresná analýza; OR M: Multivariačná regresná analýza; Cut-off: prahová hodnota predstavujúca hranicu medzi optimalnými a patologickými hodnotami

V snahe vypočítať heterogenitu aspoň v prípade dvoch čo najviac podobných štúdií [13],[8] boli ich číselné hodnoty pomeru šancí multivariačnej regresnej analýzy aplikované do štatistického spracovania v rámci modelu náhodných efektov. Výsledky testu heterogenity popisuje Tabuľka 5.3. Je vidieť, že sa jedná o jasne významnú heterogenitu štúdií s hodnotou viac ako 97%, ktorú nie je vhodné použiť v rámci interpretácie výsledkov meta-analýzy.

Tabuľka 5.3: Výsledky testu heterogenity pre štúdie [8],[13].

Q	40.938
p-hodnota	P <0.001
I ²	97.557 %

Q: Cochranov Q test, I²: Higginsov I² test

Literatúra [25] ďalej uvádza, že ak je heterogenita príliš vysoká, autor sa môže rozhodnúť meta-analýzu vynechať. Nie je podmienka zahrnutia meta-analýzy do systematického prehľadu, obzvlášť v prípade, kedy je heterogenita tak vysoká, že je vhodnejšie analyzovať výsledky naratívne, v našom prípade písomne ako štatisticky. Na základe tejto interpretácie bola pre podmienky práce meta-analýza vynechaná.

6 Diskusia

Predmetom práce bol skúmaný vzťah medzi intervalom TpTe a vznikom srdcových arytmií u pacientov s akútnym infarktomyokardu. Hlavným zistením bolo, že všetky štúdie zaradené do systematického prehľadu konzistentne potvrdili pozitívnu asociáciu medzi predĺžením intervalu TpTe a zvýšeným výskytom komorových arytmií.

V posledných desaťročiach je interval TpTe oblasťou intenzívneho štúdia ako EKG marker arytmogénny v rôznych klinických podmienkach vrátane akútnej formy ischemickej choroby srdca. Tento interval je definovaný vrcholom a koncom vlny T pričom odráža transmuralnú disperziu komorovej repolarizácie. Tse a kol. analyzovali interval TpTe a jeho prognostický význam pri rôznych ochoreniach vo všeobecnej populácii kde vypracovanou meta-analýzou potvrdili, že abnormálna repolarizácia je významným prispievateľom k vzniku arytmogénneho substrátu. Zo študovaných populácií, ktorým venoval svoju pozornosť cut-off hodnotou predĺženia významného zvýšenia arytmogénneho rizika v prípade všeobecnej populácie je 113,6 ms. Cut-off hodnota intervalu v populácii pacientov s ischemickou chorobou srdca 109,6 ms sa tak podľa Tse a kol. analýzy významne nelíši od bežnej populácie a preto v tomto prípade klasifikuje interval TpTe ako užitočný nástroj stratifikácie rizika avšak v súčasnosti ho neodporúča používať samostatne pri odhadovaní rizika vzniku arytmií.

Subpopulácia kardiomyocytov nachádzajúcich sa v hlbkej subepikardiálnej vrstve v oboch komorách predstavuje M bunky, ktoré sú elektrofyziologickými vlastnosťami istým medzistupňom medzi bunkami vodivého systému srdca a kontraktilnými kardiomyocytmi. Sú preto substrátom pre existenciu transmuralnej disperzie repolarizácie naprieč stenou komorového myokardu [9]. Disperzia komorovej repolarizácie prispieva ku komorovej vulnerabilite počas ischemie. Aj keď bol interval TpTe už vyššie definovaný ako marker komorovej repolarizácie jeho predikcia reperfúzných komorových fibrilácií pred PKI zostáva ďalej neistá. Práve preto sa téme venovali Demidova a kol., ktorí pacientov v štúdiu rozdelili do skupín podľa toho, či u nich bol zaevidovaný výskyt reperfúznej komorovej fibrilácie alebo nie. Vzhľadom na praktické klinické využitie je najdôležitejšie upresniť potenciál EKG merania. V literatúre sú najčastejšie k hodnoteniu intervalu TpTe uvádzané prekordiálne zvody V5, V4, alebo V6. Meranie v týchto zvodoch môže byť vynechané v prípade, že najviac pozitívna, respektíve negatívna výchylka bola menej ako 1,5 mm, zvod bol ovplyvnený IM alebo iným artefaktom. V takom prípade je potrebné definovať aj alternatívne zvody. Demidova a kol. pri hodnotení využili informácie zo všetkých dostupných 12 elektród a vypočítali globálny interval TpTe, ktorý bol definovaný ako interval medzi najskorším T vrcholom a najneskorším T koncom, ktoréhokoľvek hrudného zvodu s optimálnou hodnotou predikcie vzniku komorovej fibrilácie o niečo vyššou >131ms ako

bola hodnota skôr publikovanej štúdie [8], kde však pri hodnote nameranej v štandardnom intervale $TpTe > 100ms$ v jednom konkrétnom zvode V6 bola rovnako potvrdená jeho významná predikčná schopnosť pri vzniku komorových arytmií.

Elektrická aktivácia srdca je pri fyziologických podmienkach nastavená tak, aby procesy depolarizácie a repolarizácie prebiehali s optimálnym stupňom synchronizácie. Heterogénnosť repolarizačných procesov (disperzia komorovej repolarizácie) vytvára nežiadúce potenciálové gradienty medzi jednotlivými oblasťami a vrstvami myokardu, čo môže byť substrátom pre vznik potenciálne fatálnych arytmií [9]. Arytmie sú považované za jednu z hlavných príčin smrti pri infarkte myokardu s eleváciou ST úseku, najmä v rannej nemocničnej fáze. Mugnai a kol. hodnotili u pacientov so STEMI asociáciu výskytu život ohrozujúcich nemocničných arytmií a smrti. Podobný úmysel mal aj Ahmed a kol., ktorý hodnotili vznik nemocničných arytmií v skupine pacientov s a bez výskytu predinfarktovej angíny. Výsledky z oboch štúdií potvrdili koreláciu medzi predĺžením intervalu $TpTe$ a vznikom arytmií. Li a kol. sa zas vo svojej štúdii zamerali na identifikáciu rizikových faktorov, ktoré súvisia s výskytom komorových arytmií komplikujúcich akútny infarkt myokardu pričom interval $TpTe$ zaradili medzi hodnotiace markery. Tatlisu a kol. chceli svojou publikáciou analyzovať či interval $TpTe$ predikuje nemocničnú a dlhodobú mortalitu u pacientov s eleváciou ST segmentu, ktorí podstúpili primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu. Počet 488 po sebe nasledujúcich pacientov so STEMI podstupujúcich primárnou PKI rozdelili do 2 skupín. Prvú skupinu pacientov predstavovali tí čo zomreli počas hospitalizácie alebo obdobia sledovania. Druhou skupinou boli pac. ktorí prežili. EKG bolo natočené po primárnej PKI a interval $TpTe$ bol meraný vo zvodoch, bez elevácie segmentu ST a k hodnoteniu bol vybratý najdlhší interval. Pre každé EKG bola použitá metóda merania „the tail“ a metóda dotyčnice. Mortalita prvej skupiny predstavovala 46 pacientov, 16 (80%) z nich malo ako príčinu smrti zdokumentovanú KT/KF. Haarmark a kol. skúmali 101 pacientov so STEMI podstupujúcich primárnu PKI. Hoci neexistovala súvislosť medzi intervalom $TpTe$ po primárnej PKI bola zistená významná korelácia medzi intervalom $TpTe$, pre-PKI a mortalitou zo všetkých príčin. Tatlisu a spol. však dokázal, že interval $TpTe$ po primárnej PKI predpovedá mortalitu zo všetkých príčin. Rozdiel medzi týmito štúdiami môže byť výsledkom použitej metódy merania vzhľadom na to, že u Haarmarka nebola použitá metóda objasnená. Tatlisu a kol. tiež ďalej zistili koreláciu medzi intervalom $TpTe$ a nemocničných KT/KF.

7 Záver

V snahe rýchlej diagnostiky závažných kardiovaskulárnych ochorení v akútnej ale i chronickej fáze bolo definovaných viacero indexov arytmogénie. V prípade srdcových arytmií, ktoré predstavujú jednu z hlavných príčin komplikácií infarktu myokardu sa významne uplatnil interval TpTe. Stále však ide o relatívne mladý marker skúmaný v rozličných klinických podmienkach.

Cieľom práce bolo prostredníctvom PRISMA doporučeného štandardizovaného postupu, požiadaviek PROSPERO a s rešpektovaním Cochrane vytvoriť systematický prehľad s následnou meta-analýzou zameranou na problematiku predikčnej účinnosti intervalu TpTe v asociácii k vzniku malígnych komorových arytmií u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Registrácia protokolu v PROSPERO prebehla 19.3.2022 vzhľadom na to, že protokoly sú v tomto registri registrované predom. Výsledkom aplikácie stratégie vyhľadávania v rámci predom definovaných databáz bolo 5 relevantných štúdií prospektívneho aj retrospektívneho charakteru, ktoré spĺňali predom stanovené inkluzívne kritériá. Proces selekcie štúdií zobrazuje PRISMA diagram. Kvalita štúdií bola posudzovaná dvoma nástrojmi hodnotenia kvality štúdií: QUIPS a NOS aby sa predchádzalo skresleniu. Výsledkom boli štúdie dobrej kvality s nízkym rizikom skreslenia. Vzhľadom na vysokú mieru heterogenity zahrnutých štúdií a nízky počet štúdií nebolo možné výsledky analyzovať štatisticky a preto bolo nevyhnutné meta-analýzu vynechať. Výsledky piatich dohľadaných štúdií tak boli prezentované písomne.

Záverom práce je potvrdenie predikčnej účinnosti prolongovaného intervalu TpTe a vzniku komorových arytmií. Jedná sa však o veľmi malú vzorku štúdií, ktoré sú problematike venované a preto bude potrebné systematickú rešerš v čase určite opakovať.

Zoznam použitej literatúry

- [1] HANÁČEK, Ján, Jana PLEVKOVÁ, Miloš TATÁR a Mariana BROZMANOVÁ. *PATOLOGICKÁ FYZIOLOGIA Vybrané kapitoly Elektronická učebnica pre študentov všeobecného lekárstva s kazuistikami*. 2014. ISBN 9788089544790.
- [2] MECHANIC, Oren J., Michael GAVIN a Shama A. GROSSMAN. Acute Myocardial Infarction. *StatPearls* [online]. 2021 [vid. 2021-07-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459269/>
- [3] MUDR, Doc, Martin STUDENČAN, Doc MUDR a Gabriel KAMENSKÝ. Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom . Autori Kľúčové slová akútny koronárny syndróm , AKS , patofyziológia AKS , stratifikácia rizika , prednemocničný. 2020.
- [4] ČR, Úzis. *Evropská unie Evropský sociální fond Operační program Zaměstnanost* [online]. [vid. 2021-08-31]. Dostupné z: www.uzis.cz
- [5] *Akutní infarkt myokardu (I21, I22) - Regionální zpravodajství NZIS - Česká republika* [online]. [vid. 2021-11-28]. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=souhrnne-prehledy--ukazatele-zdravotniho-stavu--akutni-infarkt-myokardu-i21-i22>
- [6] JAMES, Stefan, Stefan AGEWALL, Manuel J ANTUNES, Chiara BUCCIARELLI-DUCCI, Héctor BUENO, Alida L P CAFORIO, Filippo CREA, John A GOUDEVENOS, Sigrun HALVORSEN, Gerhard HINDRICKS, Adnan KASTRATI, Mattie J LENZEN a Professor OF CARDIOLOGY. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members: Borja Ibanez* (Chairperson) ([online]. nedatováno [vid. 2021-07-24]. Dostupné z: [doi:10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393)
- [7] MOŤOVSKÁ, Zuzana. (2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology) [online]. 2021. Dostupné z: [doi:10.33678/cor.2021.039](https://doi.org/10.33678/cor.2021.039)
- [8] YU, Ziqing, Zhangwei CHEN, Yuan WU, Ruizhen CHEN, Minghui LI, Xueying CHEN, Shengmei QIN, Yixiu LIANG, Yangang SU a Junbo GE. Electrocardiographic parameters effectively predict ventricular tachycardia/fibrillation in acute phase and abnormal cardiac function in chronic phase of ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* [online]. 2018, **29**(5), 756–766. ISSN 15408167. Dostupné z: [doi:10.1111/jce.13453](https://doi.org/10.1111/jce.13453)
- [9] MICHÁLEK, Peter, S. B. HATAHET, M. SVETLOŠÁK, P. MARGITFALVI, I. WACZULÍKOVÁ, S. TRNOVEC, A. BÖHM, O. BEŇAČKA a R. HATALA. Transmural dispersion of ventricular repolarization and its relation to incidence of malignant ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Cardiology Letters* [online]. 2020, **29**(2), 85–92. ISSN 13383760. Dostupné z: [doi:10.4149/Cardiol_2020_2_5](https://doi.org/10.4149/Cardiol_2020_2_5)
- [10] SHENTHAR, Jayaprakash, Surender DEORA, Maneesh RAI a Chollenhalli

- NANJAPPA MANJUNATH. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: A prospective case-control study. *Heart Rhythm* [online]. 2015, **12**(3), 484–489. ISSN 15563871. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2014.11.034
- [11] HAARMARK, Christian, Peter R. HANSEN, Esben VEDEL-LARSEN, Sune HAAHR PEDERSEN, Claus GRAFF, Mads P. ANDERSEN, Egon TOFT, Fan WANG, Johannes J. STRUIJK a Jørgen K. KANTERS. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology* [online]. 2009, **42**(6), 555–560. ISSN 00220736. Dostupné z: doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009
- [12] TATLISU, Mustafa A., Kazim S. ÖZCAN, Bariş GÜNGÖR, Ahmet EKMEKÇI, Elif I. ÇEKİRDEKÇI, Emre ARUĞARSLAN, Tufan ÇINAR, Ahmet ZENGİN, Mehmet KARACA, Mehmet EREN a Izzet ERDINLER. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Coronary Artery Disease* [online]. 2014, **25**(5), 399–404. ISSN 14735830. Dostupné z: doi:10.1097/MCA.000000000000101
- [13] DEMIDOVA, M.M., J. CARLSON, D. ERLINGE, J.E. AZAROV a P.G. PLATONOV. Prolonged Tpeak-Tend interval is associated with ventricular fibrillation during reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* [online]. 2019, **280**, 80–83 [vid. 2021-11-05]. ISSN 0167-5273. Dostupné z: doi:10.1016/J.IJCARD.2019.01.008
- [14] KIRSTY HARRISON, Jennifer, James REID, Terry J QUINN a Susan Deborah SHENKIN. Using quality assessment tools to critically appraise ageing research: a guide for clinicians. *Age and Ageing* [online]. 2017, **46**, 359–365. Dostupné z: doi:10.1093/ageing/afw223
- [15] PAGE, Matthew J., Joanne E. MCKENZIE, Patrick M. BOSSUYT, Isabelle BOUTRON, Tammy C. HOFFMANN, Cynthia D. MULROW, Larissa SHAMSEER, Jennifer M. TETZLAFF, Elie A. AKL, Sue E. BRENNAN, Roger CHOU, Julie GLANVILLE, Jeremy M. GRIMSHAW, Asbjørn HRÓBJARTSSON, Manoj M. LALU, Tianjing LI, Elizabeth W. LODER, Evan MAYO-WILSON, Steve MCDONALD, Luke A. MCGUINNESS, Lesley A. STEWART, James THOMAS, Andrea C. TRICCO, Vivian A. WELCH, Penny WHITING a David MOHER. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [online]. 2021, **372** [vid. 2021-11-27]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/BMJ.N71
- [16] *PROSPERO* [online]. [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
- [17] *Metodika ke zpracování závěrečné práce pro vybrané nelékařské zdravotnické obory | Lékařská fakulta Masarykovy univerzity* [online]. [vid. 2021-11-28]. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/lf/js19/metodika_zp/web/pages/05-metodika.html
- [18] MOONS, Karel G.M., Joris A.H. DE GROOT, Walter BOUWMEESTER, Yvonne VERGOUWE, Susan MALLETT, Douglas G. ALTMAN, Johannes B. REITSMA a Gary S. COLLINS. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Medicine* [online]. 2014, **11**(10) [vid. 2021-11-28]. ISSN 15491676. Dostupné z: doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001744

- [19] *Rayyan – Intelligent Systematic Review* [online]. [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: <https://www.rayyan.ai/>
- [20] OUZZANI, Mourad, Hossam HAMMADY, Zbys FEDOROWICZ a Ahmed ELMAGARMID. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* [online]. 2016, **5**(1), 1–10 [vid. 2021-11-27]. ISSN 20464053. Dostupné z: doi:10.1186/S13643-016-0384-4/FIGURES/6
- [21] HAYDEN, Jill A, Danielle A VAN DER WINDT, Jennifer L CARTWRIGHT, Pierre CÔ a Claire BOMBARDIER. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors [online]. 2013 [vid. 2021-11-28]. Dostupné z: www.annals.org
- [22] *Ottawa Hospital Research Institute* [online]. [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- [23] TSE, Gary, Mengqi GONG, Wing Tak WONG, Stamatis GEORGOPOULOS, Konstantinos P. LETSAS, Vassilios S. VASSILIOU, Yat Sun CHAN, Bryan P. YAN, Sunny Hei WONG, William K.K. WU, Ana CIOBANU, Guangping LI, Jayaprakash SHENTHAR, Ardan M. SAGUNER, Sadeq ALI-HASAN-AL-SAEGH, Aishwarya BHARDWAJ, Abhishek C. SAWANT, Paula WHITTAKER, Yunlong XIA, Gan Xin YAN a Tong LIU. The Tpeak – Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* [online]. 2017, **14**(8), 1131–1137. ISSN 15563871. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031
- [24] WADEY, Curtis A., Max E. WESTON, Dan Mihai DOROBANTU, Rod S. TAYLOR, Guido E. PIELES, Alan R. BARKER a Craig A. WILLIAMS. The role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) in predicting mortality and morbidity in people with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis (Protocol). *Journal of Congenital Cardiology* [online]. 2020, **4**(1), 1–6. ISSN 2056-7251. Dostupné z: doi:10.1186/s40949-020-00035-x
- [25] *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses | Cochrane Training* [online]. [vid. 2022-05-12]. Dostupné z: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- [26] AHMED, Tarek A.N., Amr A. ABDEL-NAZEER, Ayman K.M. HASSAN, Hosam HASAN-ALI a Amr A. YOUSSEF. Electrocardiographic measures of ventricular repolarization dispersion and arrhythmic outcomes among ST elevation myocardial infarction patients with pre-infarction angina undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* [online]. 2019, **24**(4). ISSN 1542474X. Dostupné z: doi:10.1111/ANEC.12637/FORMAT/PDF
- [27] MUGNAI, Giacomo, Giovanni BENFARI, Alfredo FEDE, Andrea ROSSI, Gian Battista CHIERCHIA, Francesca VASSANELLI, Giuliana MENEGATTI a Flavio Luciano RIBICHINI. Tpeak-to-Tend/QT is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial infarction patients. *European heart journal. Acute cardiovascular care* [online]. 2016, **5**(6), 473–480. ISSN 20488734. Dostupné z: doi:10.1177/2048872615598616
- [28] LI, Guibin, Shengxin LIU, Jiali JIN, Kejun DING a Caizhen QIAN. Risk Factors Associated with the Incidence of Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction and Prognosis Analysis. *Journal of Nanomaterials* [online]. 2021, **2021**. ISSN 16874129. Dostupné z: doi:10.1155/2021/9985899

Príloha A: Vyhľadávacia stratégia

Vyhľadávacia stratégia pre databázu Medline (OVID)

- 1 exp Myocardial Infarction/
- 2 exp Coronary Thrombosis/
- 3 (((myocard\$ or card\$ or heart) adj2 (infarct\$ or attack\$)) or ami or STEMI or acs or NON-STEMI or NSTEMI or (coronary adj3 occlusion\$) or (coronary adj3 syndrome\$) or "acute coronary" or "coronary thrombosis").tw.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp Ventricular Fibrillation/
- 6 exp Tachycardia, Ventricular/
- 7 exp Ventricular Flutter/
- 8 (((ventric\$ or malignan\$) adj2 tachycard\$) or ((malignan\$ or ventric\$) adj2 fibrillation) or ((malignan\$ or ventric\$) adj2 flutter) or ((malignan\$ or ventric\$) adj2 arrhytm\$) or VT or VF).tw.
- 9 5 or 6 or 7 or 8
- 10 ("Tpeak - Tend" or "Tpeak-Tend" or "Tp - Te" or "Tp-Te" or "Tpeak-end" or "Tp-e" or "T(peak) -T(end)" or "T wave peak-to-end" or "T peak-T end" or "TPEc" or "T-peak to T-end" or "Tpeak-to- tend" or TPE or Tpe or TpeakTendc or "T wave peak to endpoint" or "TpTe" or "Tpte" or "Tp-e maximum" or "Tp-e dispersion" or "Tp-max" or "T-wave peak-to-end interval" or "TpeakTend" or "T-peak to T-end index" or "Tpeak-end max-Tpeak-end min" or "The peak of the T-wave and end of the Twave").tw.
- 11 4 and 9 and 10

Vyhľadávacia stratégia pre databázu Web of Science

- 1 TS=("myocardial infarction" OR "coronary thrombosis")
- 2 TS=(arrhythmia OR "ventricular tachycardia" OR "ventricular fibrillation" OR "ventricular flutter")
- 3 TS=(((ventric* OR malignan*) NEAR/2 tachycard*) OR ((malignan* OR ventric*) NEAR/2 fibrillation) OR ((malignan*

OR ventric*) NEAR/2 flutter) OR ((malignan* OR ventric*)
NEAR/2 arrhytm*) OR VT OR VF)

4 TS=((((myocard* OR card* OR heart) NEAR/2 (infarct* OR
attack*)) OR AMI OR STEMI OR ACS OR NON-STEMI OR
NSTEMI OR (coronary NEAR/3 occlusion*) OR (coronary
NEAR/3 syndrome*) OR "acute coronary" OR "coronary
thrombosis")

5 #1 OR #4

6 #2 OR #3

7 TS=("Tpeak - Tend" OR "Tpeak-Tend" OR "Tp - Te" OR "Tp-
Te" OR "Tpeak-end" OR "Tp-e" OR "T(peak) -T(end)" OR "T
wave peak-to-end" OR "T peak-T end" OR "TPEc" OR "T-peak
to T-end" OR "Tpeak-to- tend" OR TPE OR Tpe OR TpeakTendc
OR "T wave peak to endpoint" OR "TpTe" OR "Tpte" OR "Tp-e
maximum" OR "Tp-e dispersion" OR "Tp-max" OR "T-wave
peak-to-end interval" OR "TpeakTend" OR "T-peak to T-end
index" OR "Tpeak-end max- Tpeak-end min" OR "The peak of
the T-wave and end of the Twave")

8 #5 AND #6 AND #7

Vyhľadávacia stratégia pre databázu EMBASE (Ovid)

1 exp heart infarction/

2 exp coronary artery thrombosis/

3 (((myocard\$ or card\$ or heart) adj2 (infarct\$ or attack\$)) or ami
or STEMI or acs or NON-STEMI or NSTEMI or (coronary adj3
occlusion\$) or (coronary adj3 syndrome\$) or "acute coronary" or
"coronary thrombosis").tw.

4 1 or 2 or 3

5 exp heart ventricle fibrillation/

6 exp heart ventricle tachycardia/

7 exp heart ventricle flutter/

8 (((ventric\$ or malignan\$) adj2 tachycard\$) or ((malignan\$ or
ventric\$) adj2 fibrillation) or (malignan\$ or ventric\$) adj2 flutter)
or ((malignan\$ or ventric\$) adj2 arrhytm\$) or VT or VF).tw.

9 5 or 6 or 7 or 8

10 ("Tpeak - Tend" or "Tpeak-Tend" or "Tp - Te" or "Tp-Te" or
"Tpeak-end" or "Tp-e" or "T(peak) -T(end)" or "T wave peak-to-
end" or "T peak-T end" or "TPEc" or "T-peak to T-end" or

"Tpeak-to- tend" or TPE or Tpe or TpeakTendc or "T wave peak to endpoint" or "TpTe" or "Tpte" or "Tp-e maximum" or "Tp-e dispersion" or "Tp-max" or "T-wave peak-to-end interval" or "TpeakTend" or "T-peak to T-end index" or "Tpeak-end max- Tpeak-end min" or "The peak of the T-wave and end of the Twave").tw.

11 4 and 9 and 10

Vyhľadávacia stratégia pre databázu CINAHL

S1 (MH "Myocardial Infarction +")

S2 (MH "Coronary Thrombosis")

S3 ((myocard* OR card* OR heart) N2 (infarct* OR attack*)) OR AMI OR STEMI OR ASC OR NON-STEMI OR NSTEMI OR (coronary adj3 occlusion\$) OR (coronary adj3 syndrom\$) OR "acute coronary" OR "coronary thrombosis"

S4 S1 OR S2 OR S3

S5 (MH "Ventricular Fibrillation")

S6 (MH "Tachycardia, Ventricular+")

S7 ((ventric* OR malignan*) N2 tachycard*) OR ((malignan* OR ventric*) N2 fibrillation) OR ((malignan* OR ventric*) N2 flutter) OR ((malignan* OR ventric*) N2 arrhytm*) OR VT OR VF

S8 S5 OR S6 OR S7

S9 ("Tpeak - Tend" OR "Tpeak-Tend" OR "Tp - Te" OR "Tp-Te" OR "Tpeak-end" OR "Tp-e" OR "T(peak) -T(end)" OR "T wave peak-to-end" OR "T peak-T end" OR "TPEc" OR "T-peak to T-end" OR "Tpeak-to- tend" OR TPE OR Tpe OR TpeakTendc OR "T wave peak to endpoint" OR "TpTe" OR "Tpte" OR "Tp-e maximum" OR "Tp-e dispersion" OR "Tp-max" OR "T-wave peak-to-end interval" OR "TpeakTend" OR "T-peak to T-end index" OR "Tpeak-end max- Tpeak-end min" OR "The peak of the T-wave and end of the Twave")

S10 S4 AND S8 AND S9

Vyhľadávacia stratégia pre databázu SCOPUS

1 TITLE-ABS-KEY("myocardial infarction") OR TITLE-ABS-KEY("coronary thrombosis")

2 TITLE-ABS-KEY(arrhythmia OR {ventricular tachycardia}
OR {ventricular fibrillation})

3 TITLE-ABS-KEY(((ventric* OR malignan*) W/2 tachycard*)
OR ((malignan* OR ventric*) W/2 fibrillation) OR ((malignan*
OR ventric*) W/2 flutter) OR ((malignan* OR ventric*) W/2
arrhythm*) OR vt OR vf

4 TITLE-ABS-KEY(((myocard* OR card* OR heart) W/2
(infarct* OR attack*)) OR ami OR stemi OR acs OR non-stemi
OR nstemi OR (coronary W/3 occlusion*) OR (coronary W/3
syndrom*) OR "acute coronary" OR "coronary thrombosis")

5 TITLE-ABS-KEY("tpeak - tend" OR "tpeak-tend" OR "tp - te"
OR "tp-te" OR "tpeak-end" OR "tp-e" OR "t(peak) -t(end)" OR "
t wave peak-to-end" OR "t peak-t end" OR "tpec" OR "t-peak to t-
end" OR "tpeak-to- tend" OR tpe OR tpeaktendc OR "t wave peak
to endpoint" OR "tpte" OR "tp-e maximum" OR "tp-e dispersion"
OR "tp-max" OR "t-wave peak-to-end interval" OR "tpeaktend"
OR "t-peak to t-end index" OR "tpeak-end max- tpeak-end min"
OR "the peak of the t-wave and end of the twave")

Vyhľadávacia stratégia pre databázu The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Coronary Thrombosis] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Ventricular Fibrillation] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Ventricular Flutter] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Tachycardia, Ventricular] explode all trees

#7 (((ventric* OR malignan*) NEXT tachycard*) OR
((malignan* OR ventric*) NEXT fibrillation) OR ((malignan*
OR ventric*) NEXT flutter) OR ((malignan* OR ventric*) NEXT
arrhythm*) OR VT OR VF):ti,ab,kw

#8 (((myocard* OR card* OR heart) NEXT (infarct* OR
attack*)) OR AMI OR STEMI OR ACS OR NON-STEMI OR
NSTEMI OR ("coronary NEAR/3 occlusion*") OR ("coronary
NEAR/3 syndrom*") OR ("acute coronary") OR ("coronary
thrombosis"):ti,ab,kw

#9 ("TpeakTend" OR "TpTe" OR "Tpeak end" OR "Tpe" OR " T
wave peak to end" OR "T peak T end" OR "Tpec" OR "Tpeak to
Tend" OR "T(peak) T(end)":ti,ab,kw OR ("Tpeak to tend" OR

TPE OR TpeakTendc OR "T wave peak to endpoint" OR "Tpte"
OR "Tpe maximum" OR "Tpe dispersion" OR "Tp max"):ti,ab,kw
OR ("T wave peak to end interval" OR "T peak to T end index"
OR "Tpeak end max Tpeak end min" OR "The peak of the Twave
and end of the Twave"):ti,ab,kw

#10 #1 OR #2

#11 #3 OR #4 OR #5 OR #6

#12 #11 OR #7

#13 #10 OR #8

#14 #12 AND #13 AND #9

Príloha B: Zoznam vyradených štúdií

Autor	Rok	Populácia	Intervencia	Dôvod
Sedova KA et al.	2022	AMI	TTWI prediktor arytmií	NKV
Haarmark C et al.	2009	AIM	Prognostická hodnota TpTe vo vzťahu k celkovej mortalite	NKV
Cagdas M et al.	2018	AIM	Potencionálny vzťah TpTe a STR v asociácii s úspešnou pPCI	NKV
Zhao X et al.	2012	AIM	Prognostická hodnota TpTe/QT vo vzťahu k mortalite	NKV
Eslami V et al.	2013	AIM	Efekt pPCI na TpTe	NKV
Kazemi B et al.	2020	AIM	Hodnotenie TpTe/QT; TpTe/QTc vo vzťahu k pPCI a trombolytickej terapii	NKV
Shenthari J et al.	2015	AIM	TpTe; TpTe/QT prediktor arytmií	NKV
Fereniec M et al.	2011	prekonaný IM	Hodnotenie rizika vzniku arytmií prostredníctvom mapovania potenciálu z povrchu tela	NP
Elitok A et al.	2015	AMI	TpTe pred a po pPCI	NKV
Dey S et al.	2014	AMI	Vplyv reperfúzie na TpTe	NTP
Wang X et al.	2018	AIM	STR; TpTe; TpTe/QT vo vzťahu k MACE	NKV
Shu J et al.	2010	AIM	Klinický význam TpTe/QT	NKV
Tatlisu A et al.	2014	AIM	Prognostická hodnota TpTe vo vzťahu k celkovej mortalite	NKV

AMI (Acute myocardial infarction): Akútny infarkt myokardu; TTWI (Terminal T wave inversion): Terminálna inverzia T vlny; MACE (Major adverse cardiac events): Závažné nežiadúce srdcové príhody; STR (ST-Segment resolution): rozlíšenie ST-segmentu; NKV - Nesprávny klinický výstup; NP - Nesprávna populácia; NTP - Nesprávny typ publikácie

Príloha C: Nástroje hodnotenia kvality štúdií QUIPS a NCO

Biases	Issues to consider for judging overall rating of " Risk of bias"	Yu 2018	Demidova 2019	Mugnai 2016	Ahmed 2019	Li 2021
1. Study participation	Goal: To judge the risk of selection bias					
Source of target population	The source population or population of interest is adequately described for key characteristics	3	3	3	3	3
Method used to identify problem	The sampling frame and recruitment are adequately described, possibly including methods to identify the sample, place of recruitment, and period of recruitment	3	3	3	3	3
Inclusion and exclusion criteria	Inclusion and exclusion criteria are adequately described	3	3	3	3	3
Adequate study participation	There is adequate participation in the study by eligible individuals	3	3	3	3	3
Baseline characteristics	The baseline study sample is adequately described for key characteristics	3	3	3	3	3
Summary Study Participation	The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias of the observed relationship between the prognostic factor and outcome	Low	Low	Low	Low	Low
2. Study attrition	Goal: To just the risk of attrition bias					
Proportion of baseline sample available for analysis	Response rate is adequate and is > 80%	5	5	5	5	5
Summary Study Attrition	Loss to follow-up is not associated with key characteristics sufficient to limit potential bias to the observed relationship between the prognostic factor and the outcome	Low	Low	Low	Low	Low

3. Prognostic factor measurement	Goal: To judge the risk of measurement bias related to how the prognostic factor was measured					
Definition of the PF	A clear definition or description of the prognostic factors is provided	5	5	5	5	5
Valid and reliable measurement of PF	Method of prognostic factor measurement is adequately valid and reliable to limit misclassification bias	5	5	5	5	5
	Continuous variables are reported or appropriate cut-offs are used	5	5	5	5	5
Method and setting of PF measurement	The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants	5	5	5	5	5
Proportion of data on PF available for analysis	More than 80% of the study sample has completed data for PF variable	5	5	5	5	5
PF Measurement Summary	PF is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias	Low	Low	Low	Low	Low
4. Outcome measurement	Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome					
Definition of the Outcome	A clear definition of the outcome is provided	5	5	5	5	5
Valid and reliable measurement of Outcome	The method of outcome measurement used in valid and reliable to limit misclassification bias	5	5	5	5	5
Method and setting of Outcome Measurement	The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	5	5	5	5	5
Outcome Measurement Summary	Outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias	Low	Low	Low	Low	Low
5. Study Confounding	Goal: To judge the risk of bias due to confounding					
Important Confounders measured	All important confounders are measured	5	5	5	5	5
Definition of the confounding factor	Clear definitions of the important confounders measured are provided	5	5	5	5	5

Valid and Reliable Measurement of Confounders	Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Method and setting of Confounding Measurement	The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants	5	5	5	5	5
Appropriate accounting for confounding	Important potential confounders are accounted for in the study design	5	5	5	5	5
	Important potential confounders are accounted for in the analysis	5	5	5	5	5
Study Confounding Summary	Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the relationship between PF and outcome	Low	Low	Low	Low	Low
6. Statistical analysis and reporting	Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results					
Presentation of analytical strategy	There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis	5	5	5	5	5
Model development strategy	The strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model.	5	5	5	5	5
	The selected statistical model is adequate for the design of the study	5	5	5	5	5
Reporting of results	There is no selective reporting of results	5	5	5	5	5
Statistical Analysis and Reporting Summary	The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid or spurious results	Low	Low	Low	Low	Low

Publication	Year	Newcastle-Ottava Scale COHORT STUDIES								Quality Score
		Selection				Comparability	Outcome			
		Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that the outcome of interest was not present at start of the study	Comparability of cohorts based on the design or the analysis	Ascertainment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Adequacy of follow-up of cohorts	
Demidova M et al.	2019	*	*	*	*	** (vek, adjusted)	*	*	*	9
Ahmed T et al.	2019	*	*	*	*	* (vek)	*	*	*	8
Li G et al.	2021	*	*	*	*	-	*	*	*	7
Mugnai G et al.	2016	*	*	*	*	-	*	*	*	7

Publication	Year	Newcastle-Ottava Scale CASE-CONTROL STUDIES							Quality Score	
		Selection				Comparability	Exposure			
		Is the case definition adequate	Representativeness of the cases	Selection of Controls	Definition of controls	Comparability of case and controls based on the design or the analysis	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls		Non-response rate
Yu Z et al.	2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9