



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 62 • Číslo | Number 6 • Prosinec | December 2020

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

Intervence v péči o pacienty se srdečním selháním zlepšující kvalitu života

Možnosti PET/CT v neperfuzní kardiologii

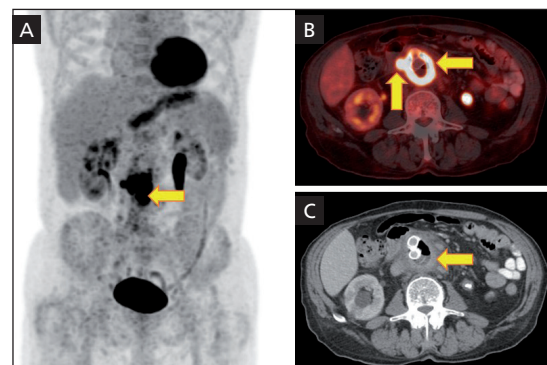
Možnosti PET/CT v angiologii

A review of cardiac involvement in COVID-19 infection

Dapagliflozin a srdeční selhání

Potřebujeme další intravenózní beta-blokátor?

Epidemiologie infekční endokarditidy v jižních Čechách



Infekce stentgraftu na FDG PET/CT: (A) typický fokální hypermetabolický infiltrát v oblasti SG (šipka), (B) PET/CT obraz infiltrátu (horizontální šipka) a reaktivní uzlina (vertikální šipka), (C) infiltrát v CT obraze (šipka).
(Zogala D. Možnosti PET/CT v angiologii. Přehledový článek, str. 602–608)

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiovaskulární chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiovaskulární chirurgie, kardiovaskulárního zobrazování, pediatrie kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevalence a některé z aspektů intervenční radiologie.

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky.

Příloha *Cor et Vasa Kardio* přináší recenze knih, abstrakta z vybraných kongresů, zprávy z kongresů a konferencí, voleb a diskusí, polemiky, komentáře, informace z České kardiologické společnosti, České společnosti kardiovaskulární chirurgie a Evropské kardiologické společnosti i aktuální mezinárodní zprávy a témata.

Příspěvky jsou publikovány v češtině, slovenštině nebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěné verzi. *Cor et Vasa* je dostupná v plném rozsahu také na webu ČKS.

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, ESC Search Engine a Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Příspěvky do *Kardia* můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Žádný z materiálů publikovaných v časopise *Cor et Vasa* nesmí být jakkoli kopírován nebo rozmnožován za účelem dalšího šíření bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Pořizovat a rozesílat kopie obsahu tohoto časopisu nebo jeho částí je oprávněna pouze redakce.

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku inzercí.

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Vychází 6x ročně (+ suplementum)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2020, ČKS.

Vydavatel

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

Předseda

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Odpovědná redaktorka

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Inzerce

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Časopis je dostupný zdarma online všem členům ČKS a ČSKVCH na webových stránkách společnosti (přihlášení cestou osobního účtu). Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 600 Kč, pro nečleny ČKS 1 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Bc. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, ESC Search Engine databases and Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson Reuters.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-corevasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

None of the materials published in *Cor et Vasa* may be copied or reproduced in any form or by any means for the purpose of their dissemination without the written permission of the copyright holder. It is the sole responsibility of the Editorial Office to make and distribute copies of the content of this journal or parts thereof.

The Publisher cannot be hold responsible for data or opinions presented by authors in their individual contributions or the factual and linguistic aspects of advertising material.

Address for correspondence with the Editor-in-Chief of *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (Editor-in-Chief)
2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology
School of Medicine I, Charles University and General University Hospital
U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
E-mail: Aschermann@seznam.cz

Published 6 times a year (+ supplement)

Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

© 2020, ČKS.

WITH SUPPLEMENT

Kardio

Publisher

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

President

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz

Advertising information

Bc. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

The journal is available online free of charge to all members of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery on the societies' websites (log-in through your personal account).

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 600 CZK, for non-members 1,000 CZK; for further information, please contact Mrs Bc. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Print

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: mascher@vfn.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital “Royal Vineyards”, Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vitovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Jozef Bartunek , Aalst, Belgium	Hana Rosolová , Plzeň, Czech Republic
Vladimír Džavík , Toronto, Canada	Miloš Táborský , Olomouc, Czech Republic
Jan Filipovský , Plzeň, Czech Republic	Michal Tendera , Katowice, Poland
Petr Kala , Brno, Czech Republic	Josef Veselka , Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

† **Jiří Widimský Sr.**, Prague, Czech Republic
Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Francisco Avilés , Madrid, Spain	Ivan Málek , Prague, Czech Republic
Andreas Baumbach , Bristol, UK	Marek Malík , London, UK
Jan Bělohávek , Prague, Czech Republic	Fina Mauri , Badalona, Spain
Marek Bělohávek , Scottsdale, Arizona, USA	Vojtěch Melenovský , Prague, Czech Republic
Marian Branny , Trinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Mořovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Antoine Lafont , Paris, France	Dan Wichterle , Prague, Czech Republic
Basil Lewis , Haifa, Israel	Jiří Widimský Jr. , Prague, Czech Republic
Aleš Linhart , Prague, Czech Republic	Adam Witkowski , Warsaw, Poland
Hana Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

U PACIENTŮ S AKS A PO INFARKTU MYOKARDU SUPERIORITA BRILIQUE¹⁻³



MŮŽE
UDĚLAT
ROZDÍL

Na zlepšení prognózy záleží:¹⁻³

**BRILIQUE® 90 mg SNIŽUJE KV MORTALITU
VS. CLOPIDOGREL PO 12 MĚSÍCÍCH.¹**

-21%

NOVINKA

**PRODLOUŽENÉ PODÁVÁNÍ
BRILIQUE® 60 mg + ASA SNIŽUJE
U RIZIKOVÝCH PACIENTŮ PO IM
KV MORTALITU VS. ASA SAMOTNÁ.³**

-29%

AKS – akutní koronární syndrom / KV – kardiovaskulární / IM – infarkt myokardu

Zkrácená informace o přípravku BRILIQUE®

Název přípravku: Brilique 90 mg potahované tablety, Brilique 90 mg tablety dispergovatelné v ústech, Brilique 60 mg potahované tablety.
Složení a léková forma: Jedna potahovaná tableta obsahuje ticagrelor 90 mg. Přípravek Brilique obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce. * Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje ticagrelor 90 mg. Přípravek Brilique obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce. * Jedna potahovaná tableta obsahuje ticagrelor 60 mg. Přípravek Brilique obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce. * **Indikace:** Přípravek Brilique podáván s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován k prevenci aterosklerotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (ACS) nebo infarktem myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikem vývoje aterosklerotických příhod. **Dávkování a způsob podání:** Pacienti užívající přípravek Brilique mají též užívat nízkou udržovací dávku ASA 75–150 mg denně. ACS: Léčba přípravkem Brilique se zahajuje podáním jedné iniciální dávky 180 mg (dvě tablety po 90 mg) a dále se pokračuje dávkou 90 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Brilique 90 mg dvakrát denně se doporučuje u pacientů s ACS po dobu 12 měsíců, pokud není přerušena léčby klinicky indikováno. IM: U pacientů s anamnézou IM a vysokým rizikem aterosklerotických příhod se doporučuje podávat přípravek Brilique 60 mg dvakrát denně po dobu nejméně jednoho roku. Léčbu lze zahájit bez přerušení jako pokračování po úvodní jednorázové léčbě přípravkem Brilique 90 mg nebo jiné léčby inhibitory receptoru pro adenosin difosfát (ADP) u pacientů s ACS a vysokým rizikem aterosklerotických příhod. Léčbu lze též zahájit až dva roky od ataky IM nebo v průběhu jednoho roku od ukončení předchozí léčby inhibitory ADP receptoru. Existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti ticagreloru při pokračování léčby déle než 3 roky. Přípravek Brilique lze podat s jídlem i bez jídla. Potahované tablety lze také rozdrtit na jemný prášek a smístit s polovinou sklenice vody a ihned vypit. Směs lze podat též přes nazogastriickou sondu. Tablety dispergovatelné v ústech se používají jako alternativa k přípravku Brilique 90 mg potahované tablety pro pacienty, kteří mají potíže se spolknutím tablet vcelku nebo kteří dávají přednost tabletám dispergovatelným v ústech. Tableta se umístí na jazyk, kde se rychle rozpouští ve slinách. Pak se spolknou a zapije se vodou nebo se nezapije. Tableta může také být též dispergována ve vodě a podána nazogastriickou sondou. **Zvláštní populace:** U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění nelze ticagrelor odstranit dialýzou, podobně jako u pacientů s normální funkcí ledvin. * U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je ticagrelor kontraindikován. Nejsou dostupné údaje u dětí do 18 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Patologické aktivní krvácení. Anamnéza intrakraniálního krvácení. Závažná porucha funkce jater. Souběžné podávání ticagreloru se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, klaritromycinem, nefazodonem, ritonavirem a atazanavirem), neboť souběžné podávání může vést k podstatnému zvýšení expozice ticagreloru. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Ticagrelor se má podávat opatrně u pacientů se sklonem ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického výkonu, poruchy koagulace, akutního nebo recentního gastrointestinálního krvácení) a u pacientů, kteří souběžně užívají přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. nesteroidní antirevmatika, antikoagulační léčiva, perorální antikoagulační a/nebo fibrinolytika v průběhu 24 hodin od podání ticagreloru). Ticagrelor se musí používat opatrně u pacientů s anamnézou bronchiálního astmatu a/nebo CHOPN. U pacientů s rizikem bradykardie jsou klinické zkušenosti omezené, doporučuje se opatrnost. Pacienti mají být poučeni, že mají informovat lékaře a zubního lékaře, že užívají ticagrelor, před jakoukoli plánovanou operací a předtím, než začnou užívat jakýkoli nový léčivý přípravek. Pokud je u pacienta plánována operace a není žádoucí antitrombotická účinnost, je třeba ticagrelor vysadit 5 dnů před operací. Při použití ticagreloru byla velmi vzácně hlášena trombocytická trombopenická purpura. U pacientů, kterým byl podáván ticagrelor, byly hlášeny falešně negativní výsledky funkčního testu trombocytů na heparin indukovanou trombocytopenii. * Předčasné přerušení jakékoli antitrombotické léčby, včetně přípravku Brilique, může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulární (CV) smrti, IM nebo cévní mozkové příhody v důsledku základního onemocnění. Proto se má předčasné přerušení léčby vyloučit. Dále viz SPC. **Interakce:** Ticagrelor je převážně substrátem pro CYP3A4 a mírným inhibitory CYP3A4. Ticagrelor je též

substrátem pro P-gp a slabým inhibitory P-gp a může zvyšovat expozici k substrátům pro P-gp. Je třeba opatrnosti při souběžném podávání P-gp se středně silnými inhibitory CYP3A4 (verapamil, chinidin). Nebyl zjištěn vliv na sérové hladiny cyklosporinu. Souběžné podávání ticagreloru a heparinu, enoxaparinu a kyseliny acetylsalicylové nebo desmopresinu nemá vliv na farmakokinetiku ticagreloru ani na parciální aktivovaný tromboplastinový čas (aPTT), aktivovaný koagulační čas (ACT) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. U pacientů s ACS léčených morfinem (35% snížení expozice ticagreloru) byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorálním inhibitory P2Y₁₂, včetně ticagreloru a aktivního metabolitu ticagreloru. Klinický význam není znám, údaje však naznačují možnost snížení účinnosti ticagreloru u pacientů současně léčených ticagrelorem a morfinem. Souběžné podávání ticagreloru a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid nebo námelové alkaloidy) se nedoporučuje. Při podávání ticagreloru současně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii, se doporučuje opatrnost. V klinických studiích byl ticagrelor podáván souběžně s ASA, inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotenzin bez klinicky významných nežádoucích interakcí s těmito léčivými přípravky. Nedoporučuje se souběžné podávání ticagreloru a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg. Dále viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy v plodném věku mají v průběhu léčby ticagrelorem užívat vhodnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění. Podávání ticagreloru se v průběhu těhotenství nedoporučuje. Ticagrelor a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené patří krvácení, hyperurikémie a dušnost. **Předávkování:** Ticagrelor je dobře tolerován v jednotlivých dávkách až 900 mg. Není známo antidotum účinků ticagreloru a ticagrelor nelze odstranit dialýzou. * Léčba předávkování má zahrnovat standardní postupy místní lékařské praxe. **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 56 tablet v jednom balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/10/655/004, EU/1/10/655/008, EU/1/10/655/013 **Datum první registrace:** 3. 12. 2010 **Datum revize textu:** 12. 9. 2019

* Všimněte si nových informací o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte Souhrn údajů o přípravku (SPC). Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 92/12, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

© AstraZeneca 2019 Registrovaná ochranná známka BRILIQUE je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 12092019AP1
POUZE PRO ODBORNOU VĚŘNOST.

Reference:

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
- Deilborg M et al. *Eur Heart J* 2017;38(suppl):794–795. Abs P3670 (Presented at ESC 2017).

AstraZeneca

Obsah | Contents

Svazek | Volume 62

Číslo | Number 6

Původní sdělení | Original research articles

The Role of Modification of the Original Ozaki Technique in the Treatment of Aortic Valve Diseases A. Kolesár, T. Toporcer, P. Kačer, M. Gejguš, M. Sivčo, F. Sabol	547
Long-term outcomes of mitral valve repair with the Classic and Physio rings A. I. Sidiki, A. G. Faybushevich, A. N. Lishchuk, A. N. Koltunov	551
Epidemiologie infekční endokarditidy v jižních Čechách D. Foral, J. Haniš, F. Toušek, Š. Šindelářová, A. Mokráček, M. Horníková	559
Do patients with heart failure and preserved, mid-range or reduced ejection fraction have different outcomes? R. Pancheva, S. Yovev, V. Kolev, B. Stoimenov	567
Stenting tepenné dučeje a výtokového traktu pravé komory jako alternativa spojkových operací u cyanotických vrozených srdečních vad O. Materna, P. Tax, J. Janoušek, O. Reich	574
Aktuální trend v miniinvazivní aortální chirurgii v České republice J. Gofus, S. Drábková, M. Voborník, M. Pojar, J. Vojáček	578
A Google Trends Analysis: Change in internet searches related to cardiovascular disease during COVID-19 outbreak Y. Alsancak, M. Gul	583

Přehledové články | Review articles

Intervence v péči o pacienty se srdečním selháním zlepšující kvalitu života K. Bobčíková, R. Bužgová	588
Možnosti PET/CT v neperfuzní kardiologii D. Zogala	595
Možnosti PET/CT v angiologii D. Zogala	602
A review of cardiac involvement in COVID-19 infection Z. M. Afshara, A. Babazadeh, M. Javanian, E. Ramezani, R. Shemshadi, S. Ebrahimpour	610
Dapagliflozin a srdeční selhání J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec	618
Potřebujeme další intravenózní beta-blokátor? T. Janota	625

Kazuistiky | Case reports

Acute mesenteric ischemia caused by floating thrombus of the descending thoracic aorta – case report E. Biroš, R. Staffa, T. Novotný, R. Vlachovský, M. Krejčí	629
--	-----

Erratum | Erratum

Erratum k: Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – souhrn dokumentu připravený ČKS M. Tábořský, A. Linhart, J. Pyszek, J. Špinar, F. Málek, M. Vrablík, M. Lazárová, J. Vítovec, L. Špinarová, J. Bělohávek	633
---	-----

Kardio Příloha | Supplement

Osobnosti

Odešel velikán české a evropské kardiologie – prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc. M. Aschermann	635
---	-----

Zpráva o knize

Milan Kvapil (ed.): Diabetologie 2019 J. Petrášek.	636
---	-----

Na obálce tohoto čísla:

Infekce stentgraftu na FDG PET/CT: (A) typický fokální hypermetabolický infiltrát v oblasti SG (šipka), (B) PET/CT obraz infiltrátu (horizontální šipka) a reaktivní uzlina (vertikální šipka), (C) infiltrát v CT obraze (šipka).
(Zogala D. Možnosti PET/CT v angiologii. Přehledový článek, str. 602–608)

SEZNAM INZERENTŮ



Amomed Pharma GmbH
Storchengasse 1, 1150 Vienna, Austria
www.amomed.com



Herbacos Recordati s.r.o.
Štrossova 239, 530 03 Pardubice
<https://www.recordati.cz/>



AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5
<http://www.astrazeneca.cz/>



Pfizer, spol. s r.o.,
Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha 5
www.pfizerpro.cz/eliquis

The Role of Modification of the Original Ozaki Technique in the Treatment of Aortic Valve Diseases

Adrián Kolesár^a, Tomáš Toporcer^a, Petr Kačer^b, Miroslav Gejguš^a,
Martin Sivčo^a, František Sabol^a

^a Department of Heart Surgery, Medical Faculty, Pavol Jozef Šafárik University and the Eastern Slovak Institute for Cardiovascular Diseases Ltd., Košice, Slovak Republic

^b Department of Cardiac Surgery, Third Faculty of Medicine, Charles University and Kralovské Vinohrady University Hospital, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 28. 3. 2020

Revised: 14. 5. 2020

Accepted: 19. 5. 2020

Available online: 30. 11. 2020

Klíčové slová:

Infekčná endokarditída
Ozakiho (Benakiho) procedúra
Stenóza aortálnej chlopne

SÚHRN

Cieľom tejto pilotnej štúdie je prezentovať naše jedno-ročné skúsenosti s modifikáciou originálnej Ozakiho procedúry pre pacientov so stenózou aortálnej chlopne a pacientov s infekčnou endokarditídou tejto chlopne.

Trináš pacientov vo veku $70,5 \pm 10$ rokov (ženy/muži: 8/5) podstúpilo operáciu aortálnej chlopne použitím autológneho alebo heterológneho konského perikardu. Indikáciou operácie bola stenóza aortálnej chlopne ($n = 10$) alebo regurgitácia chlopne spôsobená infekčnou endokarditídou ($n = 3$). Počas operácie bola vykonaná konkomitantná procedúra MAZE ($n = 2$), aortokoronárny bypass ($n = 1$) a myektómia výtokového traktu ľavej komory ($n = 1$). Jeden pacient odmietol transfúziu krvi z náboženských dôvodov.

Trvanie mimotelového obehu bolo $117,5 \pm 14,5$ minút a dĺžka klemu aorty bola $107,0 \pm 14,4$ minút. Pooperačne bol stredný gradient na aortálnej chlopni $5,1 \pm 1,9$ mm Hg, maximálny gradient bol $5,8 \pm 2,0$ mm Hg, plocha aortálnej chlopne bola $3,3 \pm 0,5$ cm² a regurgitácia aortálnej chlopne bola $0,3 \pm 0,2$. Počas 30-dňového sledovania nebolo zaznamenané žiadne úmrtie, ani reoperácia z dôvodu nálezu na aortálnej chlopni. Jeden pacient umrel tri mesiace po operácii, pričom príčina smrti nebola spájaná s aortálnou chlopňou.

Modifikovaná Ozakiho technika je potenciálne efektívna alternatíva pre mladých pacientov odmietajúcich antikoagulačnú terapiu, ktorí vyžadujú operáciu aortálnej chlopne. Preferovanou cieľovou skupinou pacientov pre použitie tejto techniky sú pacienti s malým aortálnym prstencom, alebo aktívnou infekčnou endokarditídou.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The aim of this pilot study is to present our one-year experience with the modification of the original Ozaki procedure for patients with an aortic valve stenosis and aortic valve infective endocarditis.

Thirteen patients at the age of 70.5 ± 10 (women/men: 8/5) underwent a replacement of the aortic valve using autologous or heterologous equinus pericardium. The indication for surgery was aortic valve stenosis ($n = 10$) or aortic valve regurgitation due to infective endocarditis ($n = 3$). Concomitant MAZE procedure ($n = 2$), aortocoronary bypass ($n = 1$), and left ventricular outflow tract myectomy ($n = 1$) were performed in four patients. One patient refused blood transfusion for religious reasons.

The duration of cardiopulmonary bypass was 117.5 ± 14.5 minutes and the X-clamp time was 107.0 ± 14.4 minutes. The mean gradient after surgery was 5.1 ± 1.9 mmHg; the peak gradient was 5.8 ± 2.0 mmHg; the aortic valve area was 3.3 ± 0.5 cm² and aortic valve regurgitation was 0.3 ± 0.2 . No 30-day mortality and no redo surgery due to valve failure were recorded. One patient died three months after surgery due to non-valve-related reasons.

The modified Ozaki technique is a potentially effective alternative for younger patients rejecting anticoagulant medications and requiring aortic valve surgery. The preferred target group of patients for the use of this technique are those with a small aortic annulus and those with active infectious endocarditis.

Keywords:

Aortic valve stenosis
Infective endocarditis
Ozaki (Benaki) procedure

Address: Tomáš Toporcer, MD, PhD., Department of Heart Surgery, Medical Faculty, Pavol Jozef Šafárik University and the Eastern Slovak Institute for Cardiovascular Diseases Ltd., Ondavská 8, 04001 Košice, Slovak Republic, e-mail: topyto@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.048

Background

Open aortic valve (AV) surgery remains the gold standard for treatment of aortic valve stenosis (AoS) and regurgitation (AoR), the most common contemporary heart valve disease.¹ Aortic valve repair surgery, including an isolated repair or Yacoub/David procedures, shows optimistic results in a long-term follow-up, but in the terrain of infective endocarditis (IE), calcification or vast cusp damage their use is rather limited.² In 2014 Ozaki et al. published a study involving 404 patients who underwent replacement of AV using pericardium.³ The study presented very optimistic results at a 53-month follow-up and the use of the Ozaki technique has begun to be considered as an alternative in AV surgery.

The aim of this pilot study is to present our one-year experience with the modification of the original Ozaki procedure for patients with AoS and AV IE.

Material and methods

All patients ($n = 13$) undergoing a replacement of AV using autologous or heterologous pericardium from February 2018 to January 2019 at our institution were included in the study. Nearly every patient who is eligible for an AV replacement with the use of a biological prosthesis or has a reason for avoiding oral anticoagulation is suitable for a replacement of AV using some kind of pericardium. All operations were performed by a single-experienced surgeon. Intra- and perioperative data were collected.

Surgery was performed under general anaesthesia with continuously monitored electrocardiography, pulse-oxymetry, and invasive measurement of central venous and arterial pressure. Transoesophageal echocardiography (TEE) was conducted throughout the procedure. Standard midline sternotomy was performed. If autologous pericardium was used, the pericardium was dissected and treated in 0.6% glutaraldehyde solution for 10 minutes and subsequently rinsed three times for 6 minutes in sterile saline. Afterwards, cardiopulmonary bypass (CPB) was established in the standard fashion, with the left ventricle venting via the right upper pulmonary vein and the heart was arrested using standard antegrade cardioplegia. The ascending aorta was opened at the level of sinotubular junction and explantation of the native valve was performed. The autologous or heterologous (equinus) pericardium was subsequently cut out according to a template size corresponding to the aortic annulus. The

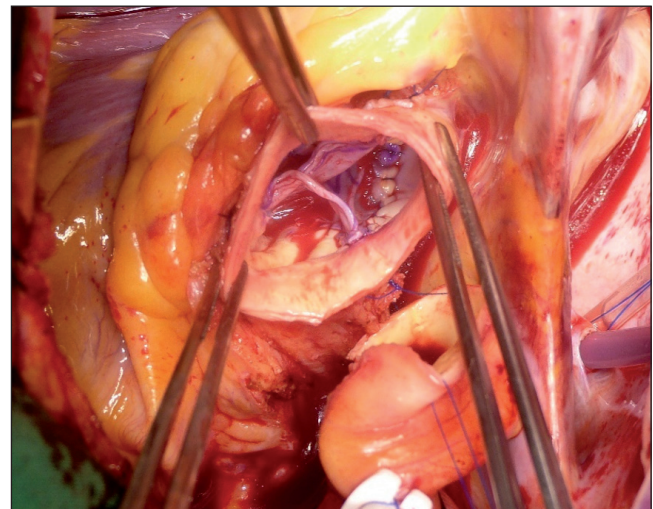


Fig. 2– Perioperative depiction of the new constructed AV.

cusps were then sewn along the annuli with a 4-0 monofilament running suture, and commissural coaptation was secured with an additional 4-0 suture (modification of original Ozaki technique) (Fig. 1). Implantation of each additional cusp was begun from the centre of the new cusp and annular centre between the commissures. The first three stitches were strictly applied in a 1 : 3 ratio (the gap between the stitches in the cusp was three times greater than in the corresponding annulus). Finishing of the suture was applied in a 1 : 1 ratio (Fig. 1). After all the cusps had been implanted, the commissure between the new right and left cusps was secured with additional 4/0 Prolene. Creation of the other two commissures was done after performing coaptation of the cusps applying a triple-foot forceps (Trifeet®, Asanus Medizintechnik, Neuhausen, Germany). After completing the other two commissures, the Triffeet® forceps was released and final appearance of the valve was checked (Fig. 2). After closing aortotomy an X-clamp was released. Intraoperative transoesophageal echocardiography following CPB was used to examine the neo-valve performance. The aortotomy was then sutured and circulation restored. Postoperatively, the patients were monitored at an intensive care unit (ICU). Antiplatelet therapy (100 mg of aspirin per day) was prescribed.

Echocardiographic parameters were collected preoperatively and on the day of patient discharge. Survival was determined at the time of manuscript preparation using the registry of portal of the Health Care Surveillance Authority.

Results

The ratio of women/men in the patient cohort was 8 : 5. The age of the patients at the time of the surgery was 70.5 ± 10 years. Ten patients underwent surgery because of degenerative AoS (73.9 ± 4.8 years old) and three patients because of IE and AoR (59.2 ± 15.7 years old). The peak and mean aortic valve gradient of the patients with AoS were 78.9 ± 3.2 and 46.1 ± 14.4 mmHg, respectively. The aortic valve area of the patients with AoS was 0.7 ± 0.2 cm². The

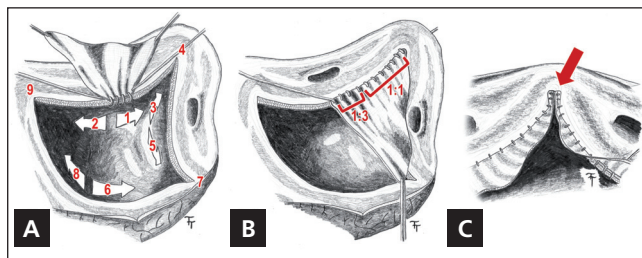


Fig. 1 – Sketch of the Ozaki procedure. (A) Steps of cusps and commissures suturing; (B) ratios of stitching the cusps; (C) final additional stitch in commissure.

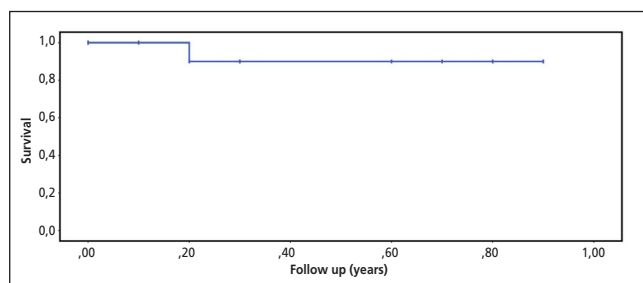


Fig. 3 – Cumulative survival of patients.

Table 1 – Echocardiographic parameters

	Before surgery	After surgery
Aortic annulus	21.4 ± 1.6 mm	22.2 ± 2.5 mm
Peak gradient	78.9 ± 23.2 mmHg	5.8 ± 2.0 mmHg
Mean gradient	46.1 ± 14.4 mmHg	5.1 ± 1.9 mmHg
Aortic valve area	0.7 ± 0.2 cm ²	3.3 ± 0.5 cm ²
Aortic regurgitation	–	0.3 ± 0.2

annulus of the aortic valve and left ventricle ejection fraction of all patients was 21.4 ± 1.6 mm and $50.2 \pm 6.4\%$, respectively. Twelve patients had a tricuspid AV and one patient had a bicuspid valve. Autologous pericardium was used in two patients and equinus pericardium in eleven patients. The time of the CPB was 117.5 ± 14.5 minutes, and the aortic clamping time was 107.0 ± 14.4 minutes. Two times concomitant MAZE procedure was performed. One concomitant aortocoronary bypass and left ventricle outflow tract myectomy were performed. One patient refused blood transfusion for religious reasons.

The time spent at the ICU was 4.3 ± 2.1 days and the hospitalization time from surgery to discharge from the hospital was 13.0 ± 8.9 days. The echocardiographic parameters of the valve at the time of patient's discharge are shown in Table 1. Two patients needed temporary continuous veno-venous haemodialysis because of renal failure. Two patients underwent pleural puncture because of pleural effusion. In two patients the postoperative period was complicated by temporary atrial fibrillation with conversion to the sinus rhythm. No atrioventricular block was recorded. One death because of unreported reasons was recorded three months after surgery (Fig. 3). At the time of the manuscript preparation, the patient follow-up was at 0.4 ± 0.4 years.

Discussion

The Ozaki procedure begins to be increasingly used in the treatment of AV disease. There are more studies of original authors presenting optimistic short- and medium-term follow-up results with a follow-up of 25.2 and 34.2 months.^{3,4} Additional studies have presented acceptable results, without long-term follow-up data.^{1,5} Reuthebuch et al. present the first cohort of patients undergoing the Ozaki procedure from a centre other than Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan.¹ The authors present optimistic preoperative data with 30-day mortality

of 3.3%. This work includes 43% of patients with concomitant procedures, and the mean CPB time and aortic cross clamp time were 118 and 108 minutes, respectively. These data are comparable with 118 minutes (CPB time) and 107 minutes (aortic X-clamp time) in the presented group of patients with 31% of concomitant procedures.

Despite progress in antibiotics therapy, approximately one third of patients with IE require surgical therapy, and in-hospital mortality remains at about 20%.^{6,7} Because of heterogeneity of patients with IE, no standard therapy has yet been established, and implantation of any prosthesis means a higher risk of disease recurrence.⁷ There are no randomized studies definitively investigating two aspects of reconstructive surgery in the field of AV IE, including durability and resistance to infections.⁶ Solari et al. presented a paper focusing on the use of a pericardial patch in reconstructive surgery of the mitral valve in the field of IE. The study included 155 patients who underwent repair surgery with a follow-up of 122.5 months. The authors effectively state that patch repair techniques offer durability that is similar to that obtained with no-patch reconstructive techniques.⁸ Okada et al. also present the Ozaki technique as a useful strategy for aortic valve IE treatment.⁶

In 2018 Nguyen et al. published a study including nine patients who underwent a minimally invasive Ozaki procedure.⁹ The authors present no mortality and no conversion to full sternotomy, a shorter ventilation time (8.4 hours), a shorter time at the ICU (1.6 days) and a shorter hospitalization time (5.8 days) in comparison with other studies.⁹ The minimally invasive Ozaki procedure is probably the next step in making aortic valve therapy more effective.

Conclusion

According to our short-term experience in correlation with the published data, the Ozaki technique is a potentially effective alternative for younger patients who are reluctant to anticoagulant medications and require AV surgery. The preferred target group of patients for the use of this technique are patients with a small aortic annulus and patients with an active IE.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This article received no specific grant from any funding agency or from commercial or not-for-profit sectors.

Ethical statement and consent to participate

An Independent Ethics Committee confirmed that this study is in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and ICH Guidelines for Good Clinical Practice and applicable regulatory requirement.

Informed consent

Informed consent for the use of patients data was obtained and the consent records are available for review by the editor.

Acknowledgements

We would like to thank Jaroslav Benedik, MD, Ph. D. (Essen, Germany) who was our proctor during performing his modified Ozaki technique at our Institution for his great help.

References

1. Reuthebuch O, Koechlin L, Schurr U, et al. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14591.
2. Schneider U, Feldner SK, Hofmann C, et al. Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:S65–S71.
3. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:301–306.
4. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for patients aged less than 60 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:934–938.
5. Yamamoto Y, Iino K, Shintani Y, et al. Comparison of Aortic Annulus Dimension After Aortic Valve Neocuspidization With Valve Replacement and Normal Valve. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;29:143–149.
6. Okada K, Inoue Y, Haida H, et al. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium (Ozaki procedure) for active infective endocarditis: a case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:546–548.
7. Toporcer T, Kolesár A, Ledecký L, et al. Late infective endocarditis of an Amplatzer atrial septal device twelve years after implantation. *Cor Vasa* 2018;60:e174–e178.
8. Solari S, De Kerchove L, Tamer S, et al. Active infective mitral valve endocarditis: is a repair-oriented surgery safe and durable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:256–262.
9. Nguyen DH, Vo AT, Le KM, et al. Minimally Invasive Ozaki Procedure in Aortic Valve Disease: The Preliminary Results. *Innovations (Phila)* 2018;13:332–337.

Long-term outcomes of mitral valve repair with the Classic and Physio rings

Abubakari I. Sidiki^a, Alexandr G. Faybushevich^b, Alexandr N. Lishchuk^c, Alexandr N. Koltunov^d

^a Department of Cardiothoracic Surgery, People's Friendship University of Russia (RUDN-University), Moscow, Russia

^b Department of Surgery, People's Friendship University of Russia (RUDN-University), Moscow, Russia

^{c, d} Cardiovascular Center, FSBI 3 Central Vishnevsky Hospital, Moscow, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 4. 4. 2020

Accepted: 31. 5. 2020

Available online: 30. 11. 2020

Klíčová slova:

Degenerativní změny na mitrální chlopní

Mitrální regurgitace

Plastika mitrální chlopně

Polotuhý kroužek

Tuhý kroužek

Keywords:

Degenerative mitral valve disease

Mitral regurgitation

Mitral valve repair

Rigid ring

Semi-rigid ring

SOUHRN

Kontext: Při plastice mitrální chlopně se dnes ve velké míře používá anuloplastický kroužek (prstenec) Carpentier-Edwards Physio ring, který je zdokonalením klasického tuhého kroužku. Pokusili jsme se srovnat dlouhodobé výsledky anuloplastiky za použití klasického tuhého kroužku (Classic ring, CR) a polotuhého Physio kroužku (PR) při degenerativních změnách na mitrální chlopní.

Metody: V počítačové databázi naší instituce bylo vyhledáno 306 pacientů, u nichž byla v období 2005 až 2015 provedena mitrální anuloplastika s použitím klasického kroužku (CR – 139 pacientů) nebo kroužku Physio (PR – 167 pacientů). Patnáct z nich současně podstoupilo i plastiku trikuspidální chlopně. Z výše uvedeného počtu byla u 92 pacientů (30,1 %) stanovena diagnóza Barlowovy choroby a u 214 pacientů (69,9 %) fibroelastická deficeience. Pacienti měli podobné demografické a echokardiografické charakteristiky.

Výsledky: V perioperačním období došlo k úmrtí 4 (1,3 %) pacientů. Průměrná délka sledování byla 107,4 ± 13,2 měsíců. V obou skupinách – ne však mezi nimi – došlo ke statisticky významnému zvětšení průměru levé komory na konci diastoly i systoly. Desetileté přežití dosáhlo 84,6 % (93,1 % v případě CR a 91,5 % u PR; $p = 0,255$) a po deseti letech došlo k recidivě mitrální regurgitace (MR) $\geq 2+$ u 74,5 % pacientů (88,2 % u CR a 86,3 % u PR; $p = 0,110$). Reoperaci pro neúspěšnost plastiky bylo nutno provést v osmi případech s CR a v šesti případech s PR. Podle Coxovy regresní analýzy byly prediktory neúspěšné plastiky Barlowova choroba, preoperační MR = 4+ a zkrácení šlašinek. Univariační analýza prokázala jako prediktory nepříznivé hodnoty přežití vyšší věk (≥ 70 let), funkční třídu NYHA IV a systolický tlak v plicnici (≥ 40 mm Hg). **Závěry:** Dlouhodobé výsledky plastiky pro degenerativní MVD s použitím klasického kroužku nebo kroužku Physio jsou srovnatelné. Při degeneraci šlašinek a jejich zkrácení je nutno implantovat umělé šlašinky. Obstrukci výtokového traktu levé komory u Barlowovy choroby lze zcela zabránit použitím velkých kroužků.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Background: The Carpentier-Edwards semi-rigid Physio ring (PR) is considered an improvement of the rigid Classic ring (CR). Hence, the former is nowadays widely used in mitral valve (MV) repair. We sought to compare the long-term outcomes of MV repair with the CR and PR in degenerative mitral valve disease (MVD).

Methods: In a computerized registry of our institution, 306 patients were found to have had MV repair with the CR (139 patients) or PR (167 patients) between 2005 and 2015. Fifteen of them had concomitant tricuspid valve repair. Out of the total number, 92 patients (30.1%) were diagnosed with Barlow's disease and 214 patients (69.9%) with fibroelastic deficiency. Patients in the two ring groups had similar demographic and echocardiographic characteristics.

Results: There were 4 (1.3%) operative mortalities. Mean follow-up time was 107.4 ± 13.2 months. Left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters significantly improved in both groups, but were comparable between groups. Survival at ten years was 84.6% (93.1% in CR and 91.5% in PR; $p = 0.177$) and freedom from recurrent MR $> 2+$ was 74.5% (88.2% in CR and 86.3% in PR; $p = 0.110$) at 10 years. Reoperations for repair failure were eight in CR and six in PR. By Cox regression analysis, Barlow's disease, preoperative MR = 4+ and chordal shortening were predictors of repair failure. Old age (≥ 70 years), NYHA functional class IV and pulmonary artery systolic pressure (≥ 40 mmHg) were predictors of poor survival by univariate analysis.

Conclusions: Long-term outcomes of repair for degenerative MVD with the Classic and Physio rings are comparable. Artificial chordal implantation should be used instead of chordal shortening for degenerative chordae. Left ventricular outflow tract obstruction in Barlow's disease can be completely avoided by the use of large rings.

Address: Abubakari I. Sidiki, MD, People's Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Street 6, 11718 Moscow, Russia, e-mail: dr.abusidik@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2020.054

Introduction

Degenerative mitral valve disease (MVD) is an acquired valve pathology that takes many years to manifest. It is the cause of 60–70% of cases of mitral valve (MV) insufficiency in developed nations.¹ Based on clinical patterns and gross appearance, degenerative MVD is classified as either fibroelastic deficiency (FED) or Barlow's disease.^{2,3} In FED, the mitral annulus (MA) diameter is normal, a single leaflet segment is involved and the chordae are elongated with/without rupture in the affected segment, whereas Barlow's disease is a severer form characterized by a dilated MA, excessive leaflet growth, multiple segmental involvement, elongated, thickened and ruptured chordae.⁴

Repair of MV failure consists of a valvuloplasty and annuloplasty (with a rigid, semi-rigid or a flexible ring). Annuloplasty rings reduce the MA size and prevent its further dilation thereby restoring proper leaflet coaptation.⁵

The range of available rings is quite extensive and reflects the lack of consensus on the features of a durable and effective device. Moreover, there exist no clear principles that guide the choice of one type of ring over another in the clinical practice of most surgeons and so, ring selection is usually based on a surgeon's preference rather than evidence.⁶ For degenerative MVD, a balance needs to be struck between rigidity of design which aids in remodelling and flexibility which preserves the dynamic function of the MA.⁷ In addition, the incidences of ring-associated systolic anterior motion (SAM), raised trans-mitral pressure gradient and left ventricular (LV) dysfunction must all be considered when choosing an annuloplasty device.⁸

Criticisms of the Carpentier-Edwards rigid Classic ring (CR) of causing SAM with left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) and impairment of LV function led to the development of the semi-rigid Physio ring (PR).^{7,9} Whilst there are so many studies that compared other types of rings, to the best of our knowledge, only one ran-

Table 1 – Demographic data and mitral valve characteristics

Characteristics	Total	CR	PR
No. of patients (%)	306	139 (45.4%)	167 (54.6%)
Age, (mean y, SD)	71.2 ± 9.2	72.8 ± 9.5	69.6 ± 8.8
Sex			
Male	233	109 (78.4%)	124 (74.3%)
Female	73	30 (21.6%)	43 (25.7%)
Atrial fibrillation	21 (6.9%)	9 (6.5%)	12 (7.2%)
MR grade			
2	6 (2.0%)	1 (0.7%)	5 (3%)
3	147 (48.0%)	82 (59%)	65 (38.5%)
4	153 (50%)	56 (40.3%)	97 (57.4%)
NYHA Functional Class			
I	7 (2.3%)	4 (2.9%)	3 (1.8%)
II	130 (42.5%)	40 (28.8%)	90 (53.9%)
III	150 (49.0%)	84 (60.4%)	66 (39.5%)
IV	19 (6.2%)	11 (7.9%)	8 (4.8%)
Diabetes mellitus	16 (5.2%)	7 (5.0%)	9 (5.4%)
PA systolic pressure ≥40 mm Hg	22 (7.2%)	8 (5.8%)	14 (8.3%)
Degenerative MVD (n, %)			
Barlow	92 (30.1%)	38 (27.3%)	54 (32.3%)
FED	214 (69.9%)	101 (72.7%)	113 (67.7%)
Leaflet involvement (n, %)			
Anterior	29 (9.5%)	7 (9.7%)	22 (13.1%)
Posterior	177 (57.8%)	104 (74.8%)	73 (43.7%)
Bi-leaflet	100 (32.7%)	28 (20.1%)	72 (43.1%)
Leaflet condition (n, %)			
Prolapse	275 (89.9%)	125 (89.9%)	150 (89.8%)
Calcifications	12 (3.9%)	5 (3.6%)	7 (4.2%)
Normal	19 (6.2%)	9 (6.5%)	10 (6.0%)
Chordae (n, %)			
Rupture	184 (60.1%)	84 (60.4%)	100 (59.9%)
Elongations	70 (22.9%)	35 (25.2%)	35 (21.0%)
Normal	52 (17.0%)	20 (14.4%)	32 (19.2%)
Annulus (n, %)			
Dilated, not calcified	290 (94.8%)	129 (92.8%)	161 (96.4%)
Dilated, calcified	11 (3.6%)	7 (5.0%)	4 (2.4%)
Not dilated	5 (1.6%)	3 (2.2%)	2 (1.2%)

CR – classic rigid ring; FED – fibroelastic deficiency; MR – mitral regurgitation; MVD – mitral valve disease; NYHA – New York Heart Association; PA – pulmonary artery; PR – physio semi-rigid ring.

domized study compared the CR and PR in the repair of multi-etiological MVD.¹⁰ This study aimed to compare the long-term outcomes of MV repair for degenerative MVD with these two rings.

Methods

Study design

This is a retrospective, nonrandomized review of all patients who underwent valve reconstruction with either the CR or PR as the primary intervention for degenerative MVD at our institution. The study was approved by the internal Institutional Review Board with a waiver for patient consent.

Patients

A computerized registry of all patients having cardiac surgery at the Vishnevskiy 3rd Central Clinical Hospital was used to identify patients who underwent repair for degenerative MVD (with/without TVR) between 2005 and 2015. Three hundred and six consecutive patients were found to have had valvuloplasty with either CR (139 patients) or PR (167 patients) annuloplasty. Degenerative MVD was identified as either FED or Barlow's disease intraoperatively using the Carpentier and Fornes guidelines.^{3,11} Preoperative clinical data collected included patient's age, sex, NYHA functional class, ejection fraction and degree of mitral regurgitation (MR) by preoperative echocardiogram, presence of preoperative atrial fibrillation, diabetes mellitus, and the form of degenerative MVD (Table 1).

Surgical techniques

Patients received MV repair (with concomitant TVR in 15 cases) performed by four surgeons. Intraoperative echocardiography was performed in all patients before and after repair. Exposure was by median sternotomy for most patients, except for 36 patients (11.8%) in whom either minimally invasive thoracotomy or hemi-sternotomy was performed. Moderate hypothermic (28 ± 3 °C) cardiopulmonary bypass was instituted using bicaval and ascending aortic cannulation. Myocardial protection was by antegrade and/or retrograde cold blood cardioplegia. After aortic cross-clamping, MV exposure was through an extended trans-septal incision or through a left atrial incision along Sondergaard's groove.

Prolapse of the posterior leaflet was preferentially corrected by quadrangular resection when the prolapsing segment was billowing with/without chordal rupture or elongation, to remove this diseased part of the valve as much as possible. When the remaining part of the posterior leaflet showed excess tissue (as in Barlow disease), the resection was combined with a sliding leaflet procedure including two triangular resections of the remnants of the non-prolapsing posterior leaflet. If there was no excess tissue in the remaining portion of the posterior leaflet (as in FED), a sliding procedure was performed, but without removal of tissue of the remaining posterior leaflet. Prolapse of the anterior leaflet was corrected by chordal transfer or artificial chordal implantation. Prolapse induced by chordal elongation was treated by chordal shortening. This was done by either chordal burying or papillary muscle repositioning. The latter procedure was mostly used for anterior leaflet prolapse or commissural prolapse of both leaflets.

Table 2 – Operative data

Characteristics	Total	CR	PR	p-value
Minimally invasive	36	15	21	0.122
CPB (mean min $\pm$ SD)	80.0 $\pm$ 27.1	84.9 $\pm$ 21.0	97.5 $\pm$ 31.0	0.063
Cross-clamp (mean min $\pm$ SD)	54.3 $\pm$ 18.0	61.1 $\pm$ 19.8	57.5 $\pm$ 12.9	0.072
Concomitant procedures				
TVR	15	9	6	–
Radiofrequency ablation	21	9	12	–
Valvuloplasty				
Segmental resection leaflet	290	133	157	–
Other leaflet interventions (patch, plicature)	16	6	10	–
Chordoplasty				
Chordal shortening	70	35	35	–
Chordal transfer	13	7	6	–
Chordal replacement with PTFE sutures	57	27	30	–
Without chordoplasty	52	20	32	–
Decalcification of the MA and leaflets	11	7	4	–
Mitral annulus reduction				
By sliding leaflet technique	215	93	122	–
By annulus plication	10	0	10	–
Ring size				
Smaller than 34	189	92	97	–
34 or larger	117	45	72	–

CPB – cardio-pulmonary bypass; CR – classic rigid ring; PR – physio semi-rigid ring; PTFE – polytetrafluoroethylene; TVR – tricuspid valve repair.

A Classic ring or a Physio ring was then inserted for ring annuloplasty after measuring the inter-trigone distance and height of the anterior leaflet. The choice of ring was left to the discretion of the surgeon. After repair, the saline test and then a trans-esophageal echocardiography were performed to determine valve competence. Patients with regurgitant jet area $>2 \text{ cm}^2$ or more than trivial MR had a re-repair on the second pump-run. A concomitant radio-frequency ablation was performed for all patients with permanent or paroxysmal atrial fibrillation present for at least 6 months before surgery. In every patient, the specific surgical repair techniques used were identified and coded at the end of the operation. The frequency with which these different techniques were used is listed in Table 2. Anticoagulation was stopped after 2–3 months unless there was a medical condition that required it continuation.

Follow-up

A 4-week postoperative assessment of each patient was performed in a hospital clinic. Patients were subsequently followed up yearly by means of clinic visits, mailed or electronic questionnaires, and in case of non-response, they were contacted by telephone during which the questionnaire was filled by trained personnel; the number of patients contacted by each method was 15%, 55% and 25% respectively. Because response time varied considerably from patient to patient, the cross-sectional method of follow-up was employed with the closing dates as five and ten years; the number of completed follow-ups were 156 and 35 respectively. The total number of follow-ups was expected to be 296 and 215 respectively. Post-operative echocardiography was performed at 6 and 12 months, and then every year or when there was a clinical indication. The mean follow-up was 107.4 ± 13.2 months. Postoperative complications were classified as either valve or procedure related by using recommended criteria.¹² 30-day mortality was defined as death occurring within 30 days after surgery in or out of the hospital.

Statistical analysis

The Cox proportional hazards methods were used to analyse the data on recurrence of MR. For survival and follow-up of events, Kaplan–Meier techniques were used with log-rank testing. For recurrence of MR, a classic Kaplan–Meier technique was used with the first echocardiographic follow-up date demonstrating the recurrence of regurgitation as date of the event. Evaluation of multiva-

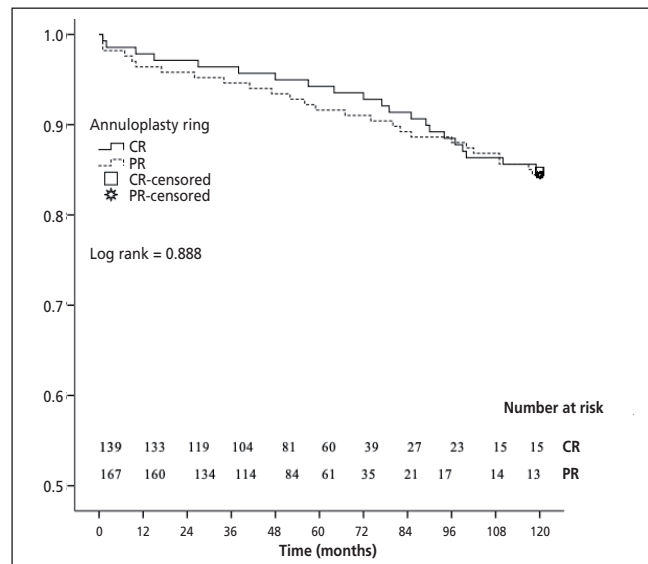


Fig. 1 – 10-year postoperative survival; $p = 0.177$.

riate relationships of potential predictive factors for late death, reoperation and MR $>2+$ was by multivariable Cox regression analysis. Variables with a univariate p -value ≤ 0.1 or those of known biological significance but failing to meet the critical α level were submitted for consideration to multivariable Cox analysis. A stepwise technique was used to enter the selected variables in the analysis. Statistical analysis of the data was performed with IBM SPSS Statistics version 23.

Results

Immediate surgical result of mitral valve repair

Operative success was assessed by the echocardiographic examination of MV function within the first postoperative month. At one month postoperatively, 99.0% of all patients had no or trivial mitral regurgitation (CR – 100%, PR – 98.2%). No case of endocarditis was documented.

Survival

Operative mortality was 1.3% out of which one patient died of sepsis with multiple organ failure, two died of complications of acute myocardial infarction and one death was associated with low cardiac output. Survival at five years was 94.1% and 84.6% at ten years (Fig. 1). Survival

Table 3 – Postoperative outcomes

n, (%)	Total	CR	PR	p-value
Operative mortality	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0.085
Mortality at 5 yrs	18 (5.9%)	7 (2.3%)	11 (3.6%)	0.301
Mortality at 10 yrs	47 (15.4%)	21 (6.9%)	26 (8.5%)	0.177
Recurrent MR $>2+$ at 5 yrs	39 (12.7%)	17 (5.6)	22 (7.1%)	0.071
Recurrent MR $>2+$ at 10 yrs	78 (25.5%)	36 (11.8%)	42 (13.7%)	0.110
Reoperation at 5 yrs	12 (3.9%)	7 (3.3%)	5 (1.6%)	0.281
Reoperation at 10 yrs	14 (4.6%)	8 (2.6%)	6 (2.0%)	0.167

CR – classic rigid ring; MR – mitral regurgitation; PR – physio semi-rigid ring.

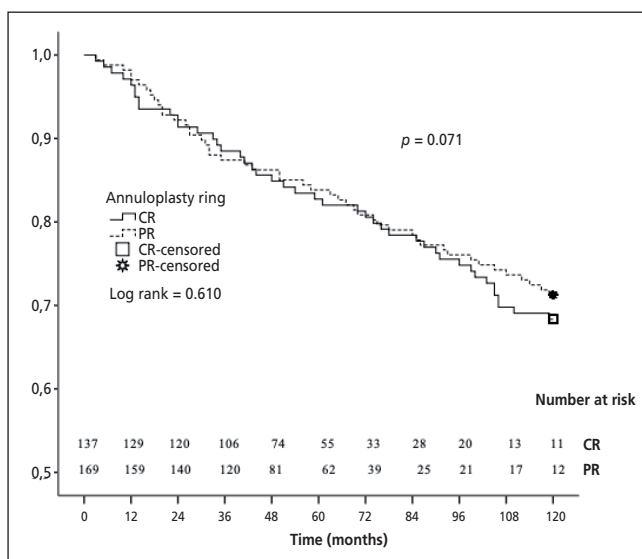


Fig. 2 – 10-year freedom from reoperation and recurrent MR >2+; $p = 0.0715$.

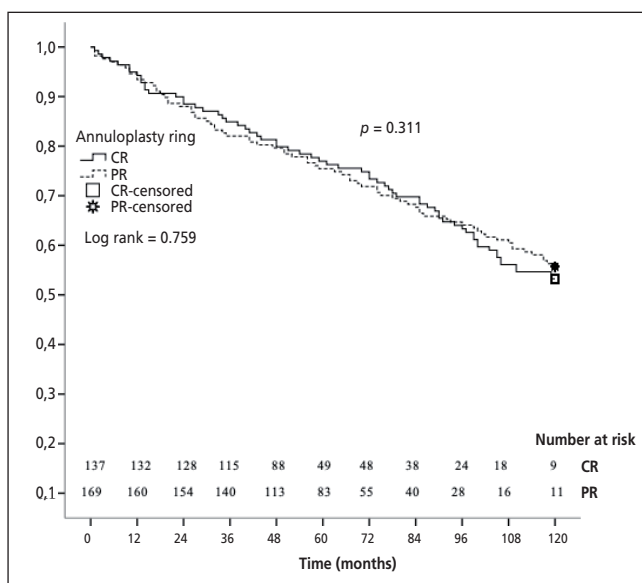


Fig. 3 – Freedom from all major events at ten years; $p = 0.311$.

was identical in the two groups ($p = 0.177$) and in patients with and without concomitant TVR ($p = 0.082$). The causes of deaths were: heart failure (15), cardiac arrhythmias (7), chronic renal failure (5), cancer (3), stroke (4). The cause of nine deaths were unknown. We checked the national death registry to ensure that those censored in the course of follow-up were not dead, and no additional deaths apart from what we recorded were identified (Table 3).

Recurrence of mitral regurgitation

Freedom from reoperation at five years was 96.1% and 95.4% at 10 years (CR – 97.4% and PR – 96.4%; $p = 0.167$). Freedom from recurrent MR > 2+ was 99.0% at one month, 87.3% at five years, and 74.5% at ten years. When the interval-censored Turnbull approach is used to calculate the freedom from recurrence of mitral incompetence, similar results are obtained. In all patients, fre-

edom from failing repair was better in FED (87.4%) than in Barlow disease (55.4%) ($p = 0.022$). Ten-year freedom from repair failure (reoperation and recurrent MR > 2+) from all major events (mortality, reoperation, recurrent MR > 2+) were 69.9% and 54.6% respectively (Figs 2 and 3 respectively).

Clinical outcome and morbidity

Patients had an average of six echocardiographies during follow-up, and NYHA class was recorded at the latest follow-up. 91.3% of the patients improved by at least one NYHA functional class: 72% in class I, 21% in class II, 7% in class III. Eleven patients who had radiofrequency ablation had recurrent of AF and five others underwent a pacemaker implantation. Freedom from thromboembolic events and/or major anticoagulant-related bleeding was 98.0% at five years and 96.1% at ten years for all patients.

There were two cases of haemolytic anaemia in the PR group the cause of which was found to be paravalvular regurgitation at the anterolateral commissure and P2 segments of the annulus on post-operative trans-esophageal echocardiogram. Both patients had valve replacements and the anaemia resolved. Two patients had reoperation for early postoperative sternal re-wiring following fracture of the wires and sternal instability.

Predictive factors of recurrent MR >2+

Significant univariate predictors of recurrent MR >2+ and/or reoperation were Barlow's disease, preoperative MR >3+ and use of chordal shortening. By multivariate analysis significant predictors of recurrent MR >2+ and/or reoperation were Barlow's disease, shortening chordoplasty, anterior/bileaflet involvement, leaflet and/or annular calcification. Old age (≥ 70 years), NYHA functional class IV and high pulmonary artery systolic pressure (≥ 40 mmHg) were independent predictive factors for poor survival by univariate analysis (Table 4).

Changes in LV function

The results of this study indicated little difference in the influence on postoperative cardiac function between CR and PR. During the first week after surgery, noticeable changes that occurred in the LV were reduction in LVEF or LVEDD. These changes were considered to be related to the sudden elimination of MR, which led to afterload augmentation and volume load reduction. During the next six months and onwards, several gradual changes were noticed, such as recovery of LVEF and further reduction of LVEDD and LVESD. These changes may have been related to the LV remodelling process after correction of MR (Table 5).

Discussion

The MA is a dynamic structure that actively contributes to the mechanics of the MV apparatus, thanks to its sphincter-like action achieved by the contraction and relaxation of baso-constrictor muscles surrounding the annulus posteriorly. An annuloplasty ring is intended to remodel annular deformity secondary to chronic atrial and ventricular enlargement, to stabilize repair by reducing the

Table 4 – Univariate and multivariate Cox analysis

For reoperation and MR >2+			
Analysis	Hazard ratio	CL 95%	p-value
Univariate analysis			
Barlow's disease	2.12	1.15–3.03	<0.001
Preoperative MR >3+	2.04	1.00–3.59	0.011
Chordal shortening	1.83	0.97–2.01	0.002
Multivariate analysis			
Barlow's disease	2.78	1.88–3.06	0.021
Chordal shortening	2.00	0.16–2.06	0.003
Anterior or bileaflet involvement,	1.62	0.97–1.98	<0.001
Leaflet and/or annular calcification	1.43	0.10–2.01	0.012
For survival			
Univariate analysis			
NYHA functional class IV	1.59	1.06–2.12	<0.010
Old age (≥ 70 years) and	1.53	0.61–3.00	0.022
Pulmonary artery systolic pressure (≥ 40 mm Hg)	1.78	1.08–2.18	0.002

MR – mitral regurgitation; NYHA – New York Heart Association.

tension on reconstructed valvular portions, to enhance leaflet coaptation by reducing the mitral surface area and to prevent further annular dilatation.

The CR is reported to reduce the dynamic annular motion affecting transvalvular blood flow in the diastole, altering ventricular/valvular interaction and impairing LV function.^{9,14,15} Furthermore, CR changes the physiological saddle shape of the MA to a planar configuration.¹⁶ This effect is reported to predispose the development of LVOTO by exacerbating mitral-leaflet SAM, or by narrowing the intersection angle between the aortic and the mitral-valvular planes.¹⁷

The PR was engineered to avoid the aforementioned drawbacks of the CR.^{7,9} Nevertheless, it was subsequently demonstrated that the CR itself was not responsible for these complications^{6,7} and that the LV performance actually improved after remodelling.¹⁸ The culprits in the development of LVOTO were later identified to be excess tissue of the posterior leaflet and inadequate ring sizing, resulting in too small a ring for a too large anterior leaflet.¹⁹ It has since been demonstrated that SAM and LVOTO in most cases resolved with volume loading and if necessary, by the use of beta blockers.^{19,20}

Whilst CR is made of titanium alloy covered by a layer of silicone rubber and polyester knit fabric, PR is constructed of Elgiloy bands separated by polyester film strips, which provide high-strength fatigue resistance and excellent spring efficiency. The latter comes in a saddle shape to conform to the bulging of the aortic root whereas the former has a kidney shape.

The PR combines remodelling by selective rigidity (a feature of the CR) at the anterior section and selective flexibility (a feature of flexible rings) at the posterior section to give a significant reduction of stress on sutures while maintaining the annulus remodelling effect.²¹ It conforms to the configuration of the normal MA during systole, with the characteristic 3 : 4 ratio between the anteroposterior and the transverse diameters. The commissural and posterior sections exhibit a differential flexibility to make possible changes in size and shape of the annulus fibrosus during ventricular contraction.

The PR is reported to maintain normal trans-mitral gradient pressure with excellent mid-term results.^{22,23} It has gained much popularity ever since Carpentier et al. reported in 1995 that it reduced LVEDD and LVESD whilst improving LV function.²⁴ Nonetheless, there is an understanding that its decreased ability to geometrically remodel especially the posterior annulus can have a detrimental effect on late repair durability. Despite its perceived superiority, several studies reported no difference in the general outcome between it, the rigid, and flexible rings.^{25,26}

Green et al.²⁷ reported similar effects of flexible and semi-rigid rings on LV function in an animal randomized study. Manabe et al. in a retrospective, propensity score matched study also demonstrated no significant difference in LV ejection, LVEDD and LVESD between these two rings.²⁷ Comparable clinical and echocardiographic outcomes were reported by Chung et al. who however documented a greater tendency towards mitral stenosis in the Duran flexible ring. They ascribed this to late pannus formation. On the contrary, Spiegelstein et al. in a retrospective study showed that in degenerative MR, PR was associated with lower rates of recurrent MR than flexible rings.²⁸ A comparison of pericardial and CR annuloplasty also reported similar clinical and echocardiographic outcomes.⁵

David et al. as well as Okada et al. showed significantly better LV function with flexible rings than with rigid rings^{9,15} whilst Bogachev et al. reported that LV changes were more significant in the flexible bands than in rigid rings.²⁹ In a study by Chang et al., not only were the echocardiographic outcomes similar, they reported comparable clinical outcomes for the two rings at a mean follow-up of 46.6 ± 32.6 months.³⁰

UngerGraeber et al.³¹ also reported comparable trans-mitral velocity and pressure gradient between the classic rigid ring and Duran flexible ring. Shahin et al.¹⁰ compared the CR and PR in a randomized study and reported similar morbidity, mortality, and LV function at five years of follow-up. Interestingly, mortality was higher in the CR group by 16% and yet was not significant.

Our results confirm available clinical reports of good survival, freedom from recurrent significant MR and free-

Table 5 – Left ventricular changes

	CR			PR		
	Preop.	Postop.	Last f/u	Preop.	Postop.	Last f/u
LVEF (%)*	59.5 ± 7.8	53.5 ± 8.5	58.1 ± 10.0	61.2 ± 9.9	57.3 ± 5.8	60.1 ± 11.0
LVESD (mm)*	47.3 ± 6.7	43.8 ± 8.8	38.5 ± 9.6	46.3 ± 9.9	42.0 ± 4.5	39.3 ± 6.1
LVEDD (mm)*	59.7 ± 10.1	47.7 ± 7.6	47.0 ± 8.2	58.6 ± 9.7	49.9 ± 10.0	49.0 ± 6.6
LAD (mm)	53.1 ± 5.2	45.0 ± 2.6	44.5 ± 6.2	52.6 ± 9.2	44.6 ± 4.4	44.9 ± 7.2

CR – classic rigid ring; last f/u – last follow-up; LAD – left atrial dimension; LVEDD – left ventricular end-diastolic dimension; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESD – left ventricular end-systolic dimension; Postop. – postoperative (immediate); PR – physio semi-rigid ring; Preop. – preoperative. * All parameters were changed significantly ($p < 0.001$) between postoperative and last follow-up at serial examination by means of echocardiography. There were no significant differences between the two rings in each parameter (repeated-measures analysis of variance).

dom from reoperation in repair for degenerative MVD.^{32–}

³⁴ We recorded a low 10-year mortality (15.4%; 6.9% in CR and 8.5% in PR, $p = 0.177$). Our 10-year recurrent MR >2+ was also 25.5% (11.8% in CR and 13.7% in PR, $p = 0.110$) and so was reoperation at just 4.6% (2.0% in CR and 2.6% in PR, $p = 0.167$). We associated the worse clinical outcomes (though not significant) in the PR group with the larger number of patients with Barlow's disease in this group. We also noticed a slightly higher trans-mitral pressure gradient (6.8 ± 1.93 mmHg) in the CR group than in the PR group on early postoperative echocardiography which normalised on the next echocardiography.

This study in accordance with others³⁵ shows that recurrent MR on echocardiographic studies is more frequent than the reoperation rate indicates implying that reoperation rate is not an optimal predictor of recurrent MR and is not the best parameter to estimate durability of MV repair. A 20-year study of repair for MV prolapse concluded that the therapeutic consequences of recurrent MR may be delayed for several years after onset of recurrent regurgitation.³⁶

Our early postoperative echocardiography showed excellent results. All patients in the CR group and 98.2% of those in PR group had no or trivial MR. Nevertheless, recurrent MR occurred at a constant rate during the following years with symptomatic cases being reoperated. Similar to other studies,³⁷ factors that predicted recurrence of MR or reoperation were Barlow's disease, a preoperative MR >3+ and the use of chordal shortening. In our case however, the number of recurrent MR associated with chordal shortening was not large enough to reach a conclusive assessment. Degenerative process progresses even after repair, so to mitigate recurrence of MR, generous resection of diseased portions of the posterior leaflet is required. Furthermore, chordae with degenerative changes should be managed using artificial chordal implantation and chordal resection with transfer.

Following Flameng et al.³¹ report that when recurrent MR be it minor, moderate, or severe, is considered, only about 50% of patients remain free from more than trivial MR at seven years after repair, valve re-repair or replacement on a CPB rerun was routinely performed when residual MR greater than trivial was noticed on intra-operative echocardiography. In cases of significant recurrent MR after hospital discharge, the institution's policy then was valve replacement if the patient agreed to a redo surgery; otherwise, they were recommended medical treatment under the supervision of their physician.

More than 40% of the patients showing significant recurrent MR have a new leaflet prolapse (mainly from the anterior leaflet) which is associated with continuing valve degeneration, retraction of repaired posterior leaflet, or even due to chordal rupture or elongation. Furthermore, half of these valves have leaflet thickening and one third have new calcifications.¹³ The MV undergoes these changes irrespective of the type of implanted ring. In the 14 cases of reoperation for repair failure in this study (eight in CR and six in PR), there were nine cases of chordal rupture that were initially shortened, three cases of further anterior leaflet degeneration and two scenarios of annuloplasty suture dehiscence. Valve replacement was performed in all 14 circumstances. Despite the substantial number of cases of Barlow's disease, there was no case of LVOTO most probably because large rings (sizes >34 mm) were used for patients with extensive leaflet enlargement and annular widening. More patients in PR than in CR received larger rings due to higher number of patients with Barlow's disease in this group.

When patients bearing the surgical risk (i.e., use of chordal shortening) are excluded from the analysis, our recurrence rate drops from 2.6% per year to 1.7% per year. This residual rate of 1.7% per year can be attributed to the phenomenon of valve degeneration. Recurrence rate in Barlow's disease is 6.0% per year and 2.6% per year in FED. However, the impact of surgical risk factors (like chordal shortening, inadequate leaflet resection) is so high that after correction for these techniques, the residual recurrence rate decreases to almost that of FED (2.9 vs 2.6% per year).

Limitations

In addition to the general limitations inherent in retrospective series, the choice of classic CR or PR, which was left to the surgeon, may represent a bias in the distribution of baseline characteristics between groups. Preoperative and postoperative data, such as annular size, tenting height, or tenting area, were available only in a small subset of patients, precluding a meaningful conclusion. The postoperative echocardiographic examinations were not performed at a similar interval of time from surgery. However, it is unlikely that this difference had an impact on MV hemodynamic performance. Finally, the results of our study cannot be automatically applied to other annuloplasty devices.

Conclusion

We conclude that the long-term clinical and echocardiographic outcomes of repair for degenerative mitral valve disease with the Classic and Physio rings are comparable. We support the use of artificial chordal implantation instead of chordal shortening for degenerative chordae tendinae. We also reiterate the importance of large size annuloplasty rings for Barlow's disease to minimize the incidence of left ventricular outflow obstruction.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2006;114:E84–E231.
- Barlow JB, Pocock WA. Billowing, floppy, prolapsed or flail mitral valves? *Am J Cardiol* 1985;55:501–502.
- Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:338–348.
- Sonal C, Ivan SS, Lissa S, et al. Characterisation of degenerative mitral valve disease using morphologic analysis of real-time three-dimensional echocardiographic images. Objective insight into complexity and planning of mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:24–32.
- Sidiki AI, Faybushevich AG, Lishchuk AN. A second look at autopericardial mitral annuloplasty. *Cor Vasa* 2020;62:37–43.
- Wan S, Lee AP, Jin CN, et al. The choice of mitral annuloplastic ring-beyond "surgeon's preference". *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:261–265.
- Kreindel MS, Schiavone WA, Lever JM, Cosgrove D. Systolic anterior motion of the mitral valve after Carpentier ring valvuloplasty for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1986;57:408–412.
- Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The "Physio-Ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1177–1186.
- David TE, Komeda M, Pollick C, Burns RJ. Mitral valve annuloplasty: the effect of the type on left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1989;47:524–8.
- Shahin GM, van der Heijden GJ, Bots ML, et al. The Carpentier-Edwards Classic and Physio mitral annuloplasty rings: a randomized trial. *Heart Surg Forum* 2005;8:E389–E394.
- Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:81–92.
- Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732–738.
- Van Rijk-Zwikker GL, Mast F, Schipperheyn JJ, et al. Comparison of rigid and flexible rings for annuloplasty of the porcine mitral valve. *Circulation* 1990;82(Suppl IV):58–64.
- Okada Y, Shomura T, Yamaura Y, Yoshikawa J. Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral valve reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1995;59:658–663.
- Dall'Agata A, Taams MA, Fioretti PM, et al. Cosgrove-Edwards mitral ring dynamics measured with transesophageal three-dimensional echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1998;65:485–490.
- Schiavone WA, Cosgrove DM, Lever HM, et al. Long-term follow-up of patients with left ventricular outflow tract obstruction after Carpentier ring mitral annuloplasty. *Circulation* 1988;78(Suppl I):60–65.
- Bonchek LI, Olinger GN, Siegel R, et al. Left ventricular performance after mitral reconstruction for mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:122–127.
- Mihaileanu S, Marino JP, Chauvaud S, et al. Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair (Carpentier's technique). Proposed mechanisms of disease. *Circulation* 1988;78(Suppl 1):78–84.
- Carpentier A. The SAM issue. *Le Club Mitrale Newsletter* 1989;1:5.
- Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, et al. The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1177–1185. Discussion 1185–1186.
- Raffoul R, Uva MS, Rescigno G, et al. Clinical evaluation of the Physio annuloplasty ring. *Chest* 1998;113:1296–1301.
- Accola KD, Scott ML, Thompson PA, et al. Midterm outcomes using the physio ring in mitral valve reconstruction: experience in 492 patients. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1276–1283. Discussion 1276–1283.
- Chan DT, Chiu CS, Cheng LC, Au TW. Mitral Valve Annuloplasty With Carpentier-Edwards Physio Ring: Mid-term Results. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006;14:382–386.
- Chee T, Haston R, Togo A, Raja SG. Is a flexible mitral annuloplasty ring superior to a semi-rigid or rigid ring in terms of improvement in symptoms and survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:477–484.
- Khamooshian A, Buijsrogge MP, de Heer F, Gründeman PF. Mitral valve annuloplasty rings: review of literature and comparison of functional outcome and ventricular dimensions. *Innovations (Phila)* 2014;9:399–415.
- Green GR, Dagum P, Glasson JR, et al. Semirigid or flexible mitral annuloplasty rings do not affect global or basal regional left ventricular systolic function. *Circulation* 1998;98:II128–II135. Discussion II135–II136.
- Spiegelstein D, Moshkovitz Y, Sternik L, et al. Midterm results of mitral valve repair: closed versus open annuloplasty ring. *Ann Thorac Surg* 2010;90:489–496.
- Bogachev-Prokophiev AV, Afanasyev AV, Zheleznev SI, et al. Mid-term results of mitral valve repair using flexible bands versus complete rings in patients with degenerative mitral valve disease: a prospective, randomized study. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:113.
- Chung CH, Kim JB, Choo SJ, et al. Long-term outcomes after mitral ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation: Duran ring versus Carpentier-Edwards ring. *J Heart Valve Dis* 2007;16:536–544.
- Unger-Graeber B, Lee RT, Sutton MS, et al. Doppler echocardiographic comparison of the Carpentier and Duran annuloplasty rings versus no ring after mitral valve repair for mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1991;67:517–519.
- Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: a multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022–1028.
- David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1242–1249.
- Vergnat M, Jassar AS, Jackson BM, et al. Ischemic mitral regurgitation: a quantitative three-dimensional echocardiographic analysis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:157–164.
- Flameng W, Herijgers P, Bogaerts K. Recurrence of mitral valve regurgitation after mitral valve repair in degenerative valve disease. *Circulation* 2003;107:1609–1613.
- Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al. Surgery for valvular heart disease: very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104(Suppl. I):I1–I7.
- David TE, Omran A, Armstrong S, et al. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1279–1286.
- Adams DH, Anyanwu AC, Rahmanian PB, et al. Large annuloplasty rings facilitate mitral valve repair in Barlow's disease. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2096–2101.

Epidemiologie infekční endokarditidy v jižních Čechách

(Epidemiology of infective endocarditis in south Bohemia)

David Foral^a, Jiří Haniš^a, František Toušek^a, Štěpánka Šindelářová^a,
Aleš Mokráček^b, Magdaléna Horníková^c

^a Kardiocentrum, Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

^b Kardiocentrum, Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

^c Laboratoř klinické mikrobiologie, oddělení Bakteriologie, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 4. 2020

Přepřevzat: 29. 4. 2020

Přiját: 22. 5. 2020

Dostupný online: 18. 11. 2020

Klíčová slova:

Epidemiologie

Infekční endokarditida

Staphylococcus aureus

SOUHRN

Cíl a metodika: Charakter infekční endokarditidy (IE) se dlouhodobě postupně mění. Tato práce si klade za cíl zmapovat výskyt infekční endokarditidy v jižních Čechách v letech 2013 až 2019 a na základě nasbíraných dat tak posoudit aktuální obraz tohoto onemocnění.

V netříděném retrospektivním souboru pacientů s diagnostikovanou IE v letech 2013 až 2019 byla sledována incidence v jednotlivých letech, charakter infekce, etiologické agens, terapeutický postup a mortalita. Zvlášť byly hodnoceny skupiny případů způsobených bakterií *Staphylococcus aureus* (STAU) a streptokoky.

Výsledky: Celkem bylo ve sledovaném období zjištěno 171 případů IE s incidencí 3,4 případu na 100 000 obyvatel za jeden rok.

V celém souboru bylo zachyceno 59 % případů IE nativní chlopně (NVE), 30 % případů IE protetické chlopně (PVE) a 11 % případů IE spojené se srdečním přístrojem (CDRIE). Nejčastějším etiologickým agens byl *Staphylococcus aureus*, který způsobil 38 % všech případů.

Celkem 58 % pacientů s IE chlopního aparátu podstoupilo kardiokirurgický výkon s hospitalizační mortalitou 28 % a celkovou mortalitou 35 %. Mortalita pacientů, u kterých bylo postupováno konzervativně, byla zprvu nižší (hospitalizační mortalita 21 %), celková mortalita v tomto souboru však dosáhla 58,5 %. Mortalita STAU IE byla vyšší ve všech sledovaných aspektech.

Závěr: Výsledky analýzy potvrzují publikované trendy o stárnutí populace pacientů s IE, narůstajícím zastoupení PVE a vysokém podílu STAU na etiologii. Ve shodě s uveřejněnými daty zůstává mortalita tohoto onemocnění vysoká.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Purpose and methods: The characteristics of infective endocarditis (IE) have long been changing. The aim of the present study was to map the incidence of IE in south Bohemia in the 2013–2019 period and to review the current status of the disease.

Using an unselected retrospective group of patients diagnosed with IE in the 2013–2019 period, we analyzed the incidence in individual years, characteristics of infection, pathogens therapeutic strategy and mortality. Subgroups of patients with IE caused by *Staphylococcus aureus* (STAU) bacteria and streptococci were assessed separately.

Results: Overall, 171 cases of IE with an incidence of 3.4 cases per 100,000 inhabitants/year were identified. The whole group of patients included 59% of cases of native valve endocarditis (NVE), 30% of prosthetic valve endocarditis (PVE) and 11% of cardiac device-related infective endocarditis (CDRIE). The most frequent pathogen was *Staphylococcus aureus* accounting for 38% of all cases.

A total of 58% of patients with IE involving the valve apparatus had cardiac surgery with in-hospital and all-cause mortality rates of 28% and 35%, respectively. While the mortality rate of patients receiving conservative therapy was initially lower (in-hospital mortality, 21%), all-cause mortality in this patient subgroup was as high as 58.5%. Mortality from STAU IE, both in-hospital and all-cause, was higher in all characteristics.

Conclusion: Results of our analysis are consistent with published data on trends in aging of the population of IE patients, increasing proportion of PVE and a high proportion of STAU in terms of etiology. In line with published data, mortality from the disease remains high.

Keywords:

Epidemiology

Infective endocarditis

Staphylococcus aureus

Adresa pro korespondenci: MUDr. David Foral, Kardiocentrum, Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s., B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice, e-mail: foral.david@nemcb.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.052

Úvod

Infekční endokarditida (IE) patří mezi méně častá kardiovaskulární onemocnění. Spektrum pacientů s IE v rozvinutých zemích se dlouhodobě mění. Přibývá starších pacientů a narůstá podíl infekcí chlopenních náhrad a implantabilních elektronických systémů.^{1–3} Navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě zůstává mortalita tohoto onemocnění vysoká.

Tato práce si klade za cíl zmapovat výskyt IE v Jihočeském kraji v letech 2013 až 2019 a na základě nasbíraných dat posoudit aktuální charakter tohoto onemocnění.

V retrospektivním souboru 171 pacientů s diagnostikovanou IE byl sledován počet případů v jednotlivých letech, charakter infekce, etiologické agens, terapeutický postup a mortalita pacientů. Zvláštní pozornost je věnována IE způsobené bakterií *Staphylococcus aureus* (STAU) a skupinou streptokoků jakožto nejčastějšími původci IE v tomto souboru.

Metodika

Zařazovací kritéria do analýzy vycházela z tzv. modifikovaných kritérií Dukeovy univerzity upravených v Doporučených postupech ESC pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy z roku 2015. Dále byli zařazeni jen pacienti starší 18 let, u nichž byla diagnóza IE stanovena mezi 1. 1. 2013 a 31. 12. 2019.

K vyhledání vhodných pacientů byla použita databáze Dokladů zdravotní pojišťovny a Centrální evidence pacientů Nemocničního informačního systému. Vyhledávání byli pacienti s kódy diagnóz I33.0, I33.9, I38 a I39. Díky tomuto postupu mohli být zařazeni pacienti hospitalizovaní, ambulantně vyšetření či jejichž stav byl jen konzultován v Nemocnici České Budějovice.

Pacienti s relapsem IE byli do analýzy započítáni jen jednou, naproti tomu pacienti s recidivou IE byli zařazeni opakovaně. Ve výsledku bylo do analýzy zahrnuto 171 případů IE.

Hospitalizační mortalita je v této práci definována jako úmrtí v souvislosti s infekční endokarditidou během hospitalizace, při které byla stanovena diagnóza IE a/nebo provedena kardiokirurgická operace.

Šestiměsíční mortalita je definována jako úmrtí z jakékoli příčiny během šesti měsíců od stanovení diagnózy IE. Celková mortalita je pak definována jako úmrtí z jakékoli příčiny od stanovení diagnózy IE do ukončení sledování, tj. do 1. 4. 2020. Střední doba (medián) sledování pacientů s negativní hospitalizační a šestiměsíční mortalitou byla 38 měsíců.

Jihočeský kraj představuje spádovou oblast přibližně 640 000 obyvatel. Vzhledem k tomu, že naše nemocnice slouží jako referenční pracoviště pro celý region, mohou získaná data posloužit k monitoraci výskytu IE v celém Jihočeském kraji a části Kraje Vysočina. K získání informací o počtu obyvatel v Jihočeském kraji byla použita data Českého statistického úřadu z roku 2016.

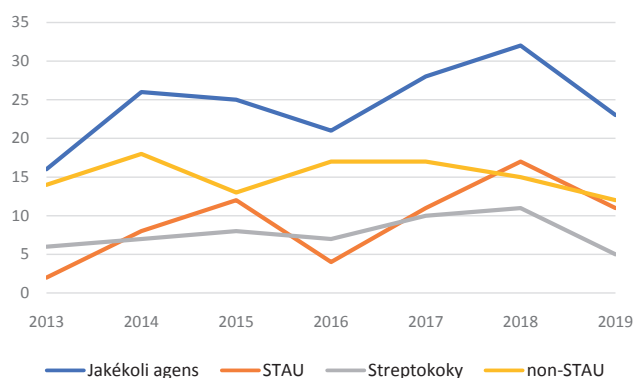
Sledování pacientů bylo ukončeno k 1. 4. 2020.

Výsledky analýzy

Epidemiologie

V celém souboru 171 pacientů diagnostikovaných s IE bylo 113 mužů (66 %). Průměrný věk v době diagnózy činil u mužů 60,8 roku (medián 64 let), u žen pak 64,3 roku (medián 65,5 roku). Věkové rozmezí bylo 21–97 let. Počet jednotlivých případů v každém sledovaném roce uvádí obrázek 1.

Výskyt IE v jednotlivých okresech Jihočeského kraje zobrazuje tabulka 1. Incidence IE ve sledovaném období v Jihočeském kraji byla 3,4 případu na 100 000 obyvatel za jeden rok.



Obr. 1 – Počet případů IE v jednotlivých letech. Non-STAU – skupina pacientů s infekční endokarditidou jiné etiologie než *Staphylococcus aureus*; STAU – *Staphylococcus aureus*.

Tabulka 1 – Infekční endokarditida v okresech Jihočeského kraje

Okres trvalého bydliště	Počet případů IE	Incidence IE na 100 tisíc obyvatel za jeden rok
České Budějovice	51	3,8
Český Krumlov	16	3,7
Jindřichův Hradec	27	4,2
Písek	20	4,1
Prachatice	6	1,7
Strakonice	10	2,0
Tábor	20	2,8
Jiný	21	–

Lokalizace infekce

Ve 151 případech se jednalo o infekci chlopenního aparátu, 19krát byla zjištěna infekční endokarditida spojená se srdečním přístrojem (CDRIE) a jedenkrát byl popsán infikovaný trombus levé komory srdeční.

Při infekci chlopenního aparátu šlo ve 131 případech (87 %) o IE jedné chlopně, 19krát byly postiženy dvě chlopně a v jednom případě tři.

Nejčastěji šlo o postižení aortální chlopně, a to v 84 případech (56 % případů IE chlopenního aparátu). V 67 případech se jednalo o izolované postižení aortální chlopně.

Ve 45 případech se jednalo o IE nativní aortální chlopně, v 16 (36 %) z těchto případů šlo o infekci chlopně

s nefyziologickým počtem cípů (12krát bikuspidální, třikrát unikuspidální a jedenkrát tetrakuspidální).

Mitrální chlopeň byla postižena celkem v 74 případech (49 % případů IE chlopenního aparátu), v 55 případech šlo o izolovanou IE mitrální chlopně. V 15 případech se jednalo o současnou infekci mitrální a aortální chlopně.

IE trikuspidální chlopně byla zjištěna v 11 případech, šestkrát šlo o izolovanou IE v této lokalizaci. Celkem pět případů IE trikuspidální chlopně bylo spojeno s intravenózním užíváním drog. V celém souboru bylo zjištěno sedm případů IE intravenózních narkomanů.

Nejméně častou lokalizací infekce byla pulmonální chlopeň (tři případy). Dvakrát se jednalo o izolovanou infekci homografu u pacienta po Rossově operaci.

V souboru 151 případů IE chlopenního aparátu se ve 100 případech (66 %) jednalo o infekční endokarditidu nativní chlopně (NVE) a v 51 (34 %) případech o infekci protetické chlopně (PVE). V devíti případech (18 % PVE) se jednalo o časnou PVE. Nejčastějším etiologickým agens časných PVE byly bakterie z rodu stafylokoků (třikrát *Staphylococcus epidermidis*, dvakrát STAU). V tomto souboru byla za časnou PVE považována infekce protetické chlopně vzniklá do 12 měsíců od kardiokirurgické operace.⁴

Ve třech případech šlo o současnou infekci nativní a protetické chlopně (vždy bioprotéza v aortální pozici a nativní mitrální chlopeň). Tito tři pacienti jsou v dalších analýzách řazeni ke skupině PVE.

Při PVE šlo 34krát o infekci bioprotézy, 11krát byla infikována mechanická protéza a v šesti případech anulo-plastický prstenec.

Infekční agens

V celém souboru bylo zachyceno celkem 39 různých infekčních agens způsobujících IE. Jednoznačně nejčastější

zachycenou bakterií byl *Staphylococcus aureus* (65 případů; 38 % všech případů IE), druhým nejčastějším agens byly bakterie z rodu streptokoků (54 případů; 32 %). Těmto případům je v další části práce věnována zvláštní pozornost.

Přehled agens způsobujících IE uvádí obrázek 2 a tabulka 2. V pěti případech bylo infekční agens prokázáno až metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) z resekovaného materiálu. Jedenkrát byla zachycena IE způsobená kvasinkou *Candida albicans*, jednalo se o infekci mechanické protézy v aortální pozici a diagnóza byla potvrzena kultivací resekované chlopně. Ve čtyřech případech (2 %) šlo o IE způsobenou bakteriemi z kultivačně náročné skupiny mikroorganismů spjaté s výskytem IE (rody *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) HACEK (třikrát *Aggregatibacter* sp., jednou *Cardiobacterium hominis*). Výše zmíněný případ infikovaného trombu levé komory srdeční byl způsoben bakterií *Streptococcus dysgalactiae*.

V osmi případech (5 %) se nepodařilo infekční agens prokázat, velmi pravděpodobně kvůli zahájení antibiotické (ATB) léčby před odběrem hemokultur.

Terapeutický postup

Indikační kritéria kardiokirurgického výkonu v našem Kardiocentru vycházejí z Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu IE z roku 2015.⁴ Samozřejmostí je individuální přístup s ohledem na celkový stav pacienta, komorbiditu a odhadovanou délku života.

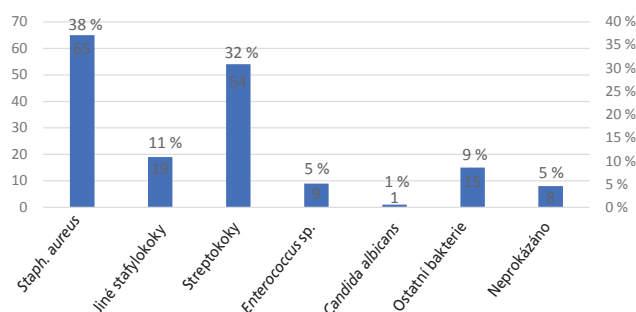
Ze 151 pacientů s IE postihující chlopenní aparát podstoupilo kardiokirurgickou operaci 88 (58 %). U dalších 16 (11 %) byla kardiokirurgická intervence indikována, její provedení nicméně neumožnil rychlý fatální průběh onemocnění.

Konzervativní léčba byla tedy indikována u 47 pacientů (31 % všech IE chlopenního aparátu). Nejčastějším důvodem konzervativního způsobu léčby bylo neúnosné riziko vyplývající z kardiokirurgického výkonu (33 případů) a dobrá reakce na antibiotickou léčbu s vymizením vegetací (13 případů).

Zvyklostí našeho pracoviště je opakovaně konzultovat veškerou antibiotickou léčbu IE s bakteriologickým oddělením. Snahou je zvolit ideální antibiotikum nejen v závislosti na citlivosti daného agens, ale i s ohledem na specifika každého pacienta (přítomnost protetické chlopně či implantabilního systému, renální insuficience, přidružená infekce,...).

Ve skupině STAU IE byl nejčastěji podáván antibiotikem oxacilin, a to v 59 případech (91 %). Ve 32 případech byl podáván v kombinaci s jiným antibiotikem, a to nejčastěji s rifampicinem (15×), gentamicinem (8×) a clindamycinem (5×). Všechny tři případy IE způsobené meticilin-rezistentním zlatým stafylokokem (MRSA) byly léčeny vancomycinem. Vancomycin byl taktéž použit k léčbě běžných STAU IE u pacientů s nesnášenlivostí oxacilinu.

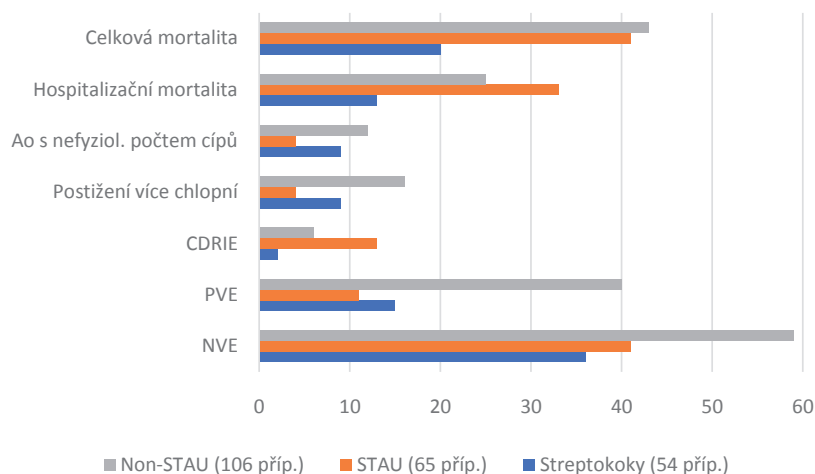
Streptokokové IE byly nejčastěji léčeny penicilinem G (26 případů, 48 %), ampicilinem (19 případů, 35 %) a vancomycinem (šest případů, 11 %). V kombinácní antibiotické léčbě streptokokových IE byl nejčastěji podáván gentamicin, a to v osmi případech s penicilinem G a v deseti případech s ampicilinem.



Obr. 2 – Etiologické agens

Tabulka 2 – Ostatní bakterie

<i>Aerococcus urinae</i>
<i>Aggregatibacter</i> sp. (tři případy)
<i>Bartonella quintana</i>
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
<i>Cardiobacterium hominis</i>
<i>Escherichia coli</i> (dva případy)
<i>Granulicatella</i> sp.
<i>Klebsiella</i> sp.
<i>Lactococcus</i> sp.
<i>Parvimonas</i> sp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>



Obr. 3 – Srovnání případů STAU IE, non-STAU IE a streptokokové IE. CDRIE – infekční endokarditida spojená se srdečním přístrojem; non-STAU – skupina pacientů s infekční endokarditidou jiné etiologie než *Staphylococcus aureus*; NVE – infekční endokarditida nativní chlopně; PVE – infekční endokarditida protetické chlopně; STAU – *Staphylococcus aureus*.

Ve zbylých 52 případech IE byl nejčastěji podáván ampicilin (19 případů, 37 %), vancomycin (11 případů, 21 %) a oxacilin (deset případů, 19 %). Gentamicin byl v kombinaci léčbě s těmito antibiotiky použit v 17 případech.

Candidová IE byla léčena anidulafunginem.

Celkem 16 pacientů (84 %) s CDRIE podstoupilo extrakci stimulačního systému. V jednom případě bylo postupováno čistě konzervativně, dva pacienti zemřeli před provedením plánované intervence.

Mortalita

Ze všech zařazených 171 pacientů během hospitalizace (ať už na našem pracovišti, či po překladi do jiné nemocnice) zemřelo 58 (hospitalizační mortalita 34 %). Do šesti měsíců od stanovení diagnózy IE zemřelo v tomto souboru z jakékoli příčiny 65 pacientů (šestiměsíční mortalita 38 %). Celková mortalita činila ve sledovaném souboru 49 %, jednalo se o 84 pacientů.

Z 88 pacientů, kteří podstoupili kardiokirurgický výkon, během hospitalizace zemřelo 25. Hospitalizační mortalita operovaných pacientů tedy činila 28 %. Celková mortalita v této skupině dosáhla 35 % (31/88). Ve skupině s konzervativním postupem léčby činila hospitalizační mortalita 21 % (10/47); celková mortalita pak 59,5 % (28/47).

V podskupině 13 pacientů, u kterých bylo z důvodu dobrého efektu antibiotické léčby postupováno konzervativně, byla zjištěna nulová hospitalizační i šestiměsíční mortalita. Medián věku těchto pacientů byl 69,5 roku a jednalo se v sedmi případech o PVE, v pěti případech o NVE a v jednom o CDRIE. Etiologická agens byla v této podskupině zastoupena následovně: pětkrát STAU, čtyřikrát bakterie rodu *Streptococcus*, dvakrát *Enterobacter*, jedenkrát *Staphylococcus warneri* a jedenkrát *Aggregatibacter*.

Ve skupině pacientů léčených konzervativně z důvodu extrémního rizika kardiokirurgického výkonu byla mortalita pochopitelně vysoká. Hospitalizační mortalita dosáhla 30 % (10/33) a celková mortalita pak 79 % (26/33).

Hospitalizační mortalita CDRIE činila 42 % (8/19), celková 47 % (9/19).

Vysoká mortalita byla zjištěna u pacientů s PVE. V této skupině během celého sledovaného období zemřelo 32

z 51 pacientů, celková mortalita tedy dosáhla 63 %. Celková mortalita časné PVE dosáhla dokonce 80 %.

Staphylococcus aureus a streptokoky

Poměr zastoupení obou pohlaví byl u STAU IE poměrně vyrovnaný (muži/ženy = 0,97), ve streptokokové skupině naproti tomu výrazně převažovali muži (3,15). Medián věku pacientů se STAU IE byl 65 let, zatímco těch se streptokokovou IE 63 let. Výskyt IE v jednotlivých sledovaných letech zobrazuje obrázek 1.

Staphylococcus aureus byl původcem IE v 65 případech (38 % všech případů IE). Hospitalizační mortalita v této skupině byla 51 %, celková mortalita pak 63 %. STAU IE byla příčinou 41 případů (41 %) NVE s hospitalizační mortalitou 46 % a celkovou mortalitou 50,5 %. Původcem PVE byl STAU v 11 případech (22 %) s hospitalizační mortalitou 64 % a celkovou mortalitou 82 %. STAU zapříčinil 13 případů (68 %) IE stimulačního systému s hospitalizační mortalitou 54 % a celkovou mortalitou 61,5 %.

Ve třech případech se jednalo o infekci rezistentním kmenem MRSA. Dvakrát šlo o infekci stimulačního systému a jedenkrát o infekci bioprotézy. MRSA IE měla v našem souboru 100% hospitalizační mortalitu.

Celkem 24 pacientů (46 %) se STAU IE chlopenního aparátu podstoupilo kardiokirurgický výkon s hospitalizační mortalitou 37,5 % a celkovou mortalitou 46 %. U dalších devíti pacientů (17 %) byl kardiokirurgický výkon indikován, nicméně zemřeli před jeho možným provedením. Konzervativně bylo postupováno u 19 pacientů (36,5 %) s IE chlopenního aparátu způsobenou STAU, během hospitalizace zemřelo osm z nich (42 %), celkem 13 (68,5 %). Ve skupině STAU PVE s konzervativním postupem (osm pacientů) byla zjištěna celková mortalita 87,5 %.

Dohromady 11 ze 13 pacientů s CDRIE podstoupilo extrakci stimulačního systému, šest pacientů zemřelo během hospitalizace a osm před ukončením analýzy. Celková mortalita STAU CDRIE činila 61,5 %.

Bakterie z rodu streptokoků byly druhým nejčastějším původcem IE v našem souboru; 17 různých bakterií způsobilo celkem 54 případů (32 %) IE s hospitalizační mortalitou 24 % a celkovou mortalitou 37 %. Streptokoky byly příčinou 36 případů NVE s hospitalizační mortalitou

Tabulka 3 – Souhrn výsledků

		Celkem	STAU	Streptokoky	non-STAU
Pacienti	Počet případů	171 (100 %)	65 (38 %)	54 (32 %)	106 (62 %)
	Muži	113 (66 %)	32 (49 %)	41 (76 %)	81 (76 %)
	Věk mužů (medián)	64	65,5	55	63
	Věk žen (medián)	65,5	64	73	71
Charakter IE	NVE	100 (58,5 %)	41	36	59
	PVE	51 (30 %)	11	15	40
	Časná PVE	9	2	1	7
	Bioprotéza/mechanická/ring	34/11/6	5/4/2	12/1/2	29/7/4
	CDRIE	19 (11 %)	13	2	6
Postižená chlopeň	Aortální – izolovaně	67 (44 %*)	19	22	48
	Aortální – celkem	84 (56 %*)	22	30	62
	Ao s nefyziol. počtem cípů	16	4	9	12
	Mitrální – izolovaně	55 (36 %*)	25	17	30
	Mitrální – celkem	74 (49 %*)	29	25	45
	Trikuspidální – izolovaně	6 (4 %*)	4	1	2
	Trikuspidální – celkem	11 (7 %*)	5	3	6
	Pulmonální – izolovaně	2 (1 %*)	0	2	2
	Pulmonální – celkem	3 (2 %*)	1	2	2
	Více chlopní	20 (13 %*)	4	9	16
	Významná regurgitace	80 (53 %*)	28 (54 %*)	28 (55 %*)	52 (53 %*)
	Perforace cípu	33 (22 %*)	16 (31 %*)	6 (12 %*)	17 (17 %*)
Strukturální komplikace (echokardiografický nález)	Perivalvulární šíření infekce	32 (21 %*)	11 (21 %*)	7 (14 %*)	21 (21 %*)
	Přítomnost vegetací	97 (64 %*)	32 (62 %*)	31 (61 %*)	66 (67 %*)
	Vegetace > 10 mm	68 (45 %*)	21 (40 %*)	21 (41 %*)	47 (47 %*)
	IE intravenózních narkomanů	7 (4 %)	4	2	3
	Kardiochirurgický	88 (58 %*)	24 (46 %*)	37 (71 %*)	64 (64 %*)
Terapeutický postup	Konzervativní	47 (31 %*)	19 (36,5 %*)	12 (23,5 %*)	28 (28 %*)
	Extrakce stim. systému	16 (84 %**)	11 (85 %**)	1 (50 %**)	5 (83 %**)
	Neprovedená KCH intervence	16 (11 %*)	9 (17,5 %*)	2 (5,5 %*)	7 (8 %*)
	Hospitalizační	58 (34 %)	33 (51 %)	13(24 %)	25 (25 %)
Mortalita obecně	Šestiměsíční	65 (38 %)	35 (54 %)	13(24 %)	30 (28 %)
	Celková	84 (49 %)	41 (63 %)	20 (37 %)	43 (43 %)
	Hospitalizační	25 (28 %*)	9 (37,5 %*)	9 (24 %*)	16 (25 %*)
Mortalita kardiochirurgických výkonů	Šestiměsíční	25 (28 %*)	9 (37,5 %*)	9 (24 %*)	16 (25 %*)
	Celková	31 (35 %*)	11 (46 %*)	10 (27 %*)	20 (31 %*)
	Hospitalizační	10 (21 %*)	8 (42,1 %*)	2 (17 %*)	2 (7 %*)
Mortalita při konzervativním postupu	Šestiměsíční	17 (36 %*)	10 (52,5 %*)	2 (17 %*)	7 (25 %*)
	Celková	28 (59,5 %*)	13 (68 %*)	7 (58 %*)	15 (53,5 %*)
	Hospitalizační	32 (32 %*)	19 (46 %*)	8 (22 %*)	13 (22 %*)
Mortalita NVE	Šestiměsíční	35 (35 %*)	20 (49 %*)	8 (22 %*)	15 (25 %*)
	Celková	43 (43 %*)	25 (61 %*)	9 (25 %*)	18 (30,5 %*)
	Hospitalizační	18 (35 %*)	7 (64 %*)	4 (27 %*)	11 (27,5 %*)
Mortalita PVE	Šestiměsíční	22 (43 %*)	8 (73 %*)	4 (27 %*)	14 (35 %*)
	Celková	32 (63 %*)	9 (82 %*)	10 (67 %*)	23 (57,5 %*)
	Hospitalizační	8 (42 %**)	7 (53,8 %**)	1 (50 %**)	1 (17 %**)
Mortalita CDRIE	Šestiměsíční	8 (42 %**)	7 (53,8 %**)	1 (50 %**)	1 (17 %**)
	Celková	9 (47 %**)	8 (61,5 %**)	1 (50 %**)	1 (17 %**)

Ao – aorta; CDRIE – infekční endokarditida spojená se srdečním přístrojem; KCH – kardiochirurgický; non-STAU – skupina pacientů s infekční endokarditidou jiné etiologie než *Staphylococcus aureus*; NVE – infekční endokarditida nativní chlopně; PVE – infekční endokarditida protetické chlopně; STAU – *Staphylococcus aureus*.

* Soubor pacientů s IE chlopněho aparátu; ** soubor pacientů s CDRIE.

22 % a celkovou mortalitou 25 %. V 15 případech byly streptokoky původcem PVE s hospitalizační mortalitou 27 % a celkovou mortalitou 67 %. Pouze dva případy CDRIE z celého souboru byly streptokokové etiologie.

Streptokoková infekce byla nejčastější příčinou PVE bioprotéz, a to v 35 % případů. Ve více než polovině případů (9/16) byly streptokoky příčinou NVE aortální chlopně s nefyziologickým počtem cípů.

Porovnání streptokokových IE, STAU IE a non-STAU IE zobrazuje obrázek 3.

Souhrn výsledků a diskuse

Souhrn výsledků analýzy uvádí tabulka 3.

V celém souboru 171 pacientů byli častěji zastoupeni muži (poměr muži/ženy 1,95), ještě výraznější byl tento nepoměr v zastoupení pohlaví ve streptokokové skupině (poměr 3,15). Naproti tomu ve skupině STAU IE bylo zastoupení obou pohlaví prakticky vyrovnané (poměr 0,97). Věk pacientů v obecné skupině a skupině STAU IE se prakticky nelišil (medián 65 let), ve streptokokové skupině byli pacienti o něco málo mladší (medián 63 let).

Ve sledovaném období byla v Jihočeském kraji zjištěna incidence IE 3,4 na 100 000 obyvatel za jeden rok. Nejvyšší počet případů byl zaznamenán v roce 2018 (32), nejnižší pak v roce 2013 (16). Nejvyšší incidence byla zjištěna v okrese Jindřichův Hradec, nejnižší v okrese Prácheň (viz tabulku 1).

Poměr STAU IE a IE způsobené jakýmkoli agens (obecná skupina) zůstal během sedmi let analýzy zachován a v incidenci obou skupin nelze vysledovat žádný trend. Naproti tomu incidence streptokokových IE je napříč sledovaným obdobím poměrně vyrovnaná (viz obr. 1).

Zjištěná incidence odpovídá obecně udávaným hodnotám 1,9–6,2 případu na 100 000 obyvatel za 1 rok.^{5,6} Získaná data odpovídají domácímu i světovému trendu stárnutí pacientů s IE v rozvinutých zemích, jenž souvisí se změnou charakteru IE a zejména s výrazným poklesem IE porematicky postižených chlopní.^{1,2,5,7–9}

Ze 151 případů IE chlopenního aparátu šlo ve 100 případech (66 %) o NVE a 51krát (ve 34 %) se jednalo o PVE. CDRIE byla zjištěna v 19 případech (11 % všech případů IE). Z dostupných dat je patrný nárůst zastoupení PVE v posledních letech, který potvrzuje i naše analýza.^{2,5,7,8}

Celkem 58 % pacientů s IE chlopenního aparátu v našem souboru podstoupilo kardiokirurgický výkon, konzervativně bylo postupováno u 31 % pacientů. Zvlášť byli vyčleněni pacienti (11 %), u nichž byl kardiokirurgický výkon plánován, nicméně zemřeli před jeho možným provedením. Dohromady 84 % pacientů s CDRIE podstoupilo extrakci stimulačního systému.

V celém souboru bylo zachyceno 39 různých infekčních agens způsobujících IE (viz obr. 2 a tabulku 2). V osmi případech (4,7 %) se nepodařilo infekční agens prokázat, velmi pravděpodobně kvůli zahájení antibiotické léčby před odběrem hemokultur.

Nejčastějším etiologickým agens byl jednoznačně *Staphylococcus aureus*, který způsobil 38 % všech případů. Celkem 17 různých bakterií z rodu streptokoků způsobilo dohromady 31,6 % případů IE, což činí ze streptokoků druhé nejčastější etiologické agens.

Na rostoucí incidenci STAU IE se velmi pravděpodobně podílí zvyšující se počet případů IE spojené s lékařskou péčí (jejíž podíl na celkové incidenci IE se odhaduje až na 30 %)^{3,10} kombinovaný se schopností této bakterie napadat intaktní endotel chlopenního aparátu.^{9,11}

Mortalita IE je obecně vysoká, často udávaná hospitalizační mortalita se pohybuje mezi 15–30 %.^{2,4,5,7,8} V celém našem souboru byla zjištěna hospitalizační mortalita 34 %, šestiměsíční mortalita 38 % a celková mortalita 49 %. Vyšší hospitalizační mortalita v našem souboru by mohla souviset s vyšším věkem pacientů a s častějším výskytem STAU IE, než je tomu v jiných pracích.^{5,7,8}

Hospitalizační i šestiměsíční mortalita u pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon byla 28 %, celková mortalita operovaných pacientů dosáhla 35 %. Oproti pacientům podstupujícím kardiokirurgický výkon byla mortalita ve skupině s konzervativním postupem zprvu nižší (21 %). V průběhu následujících šesti měsíců však vzrostla na 38 % a celková mortalita pacientů, u kterých bylo postupováno konzervativně, dosáhla 59,5 %.

I ve skupině pacientů léčených konzervativně lze však najít výrazné rozdíly. Zatímco pacienti neoperovaní kvůli extrémnímu riziku kardiokirurgického výkonu měli mortalitu pochopitelně vysokou (hospitalizační mortalita 30 %, celková mortalita 79 %), tak v podskupině pacientů, u kterých bylo postupováno konzervativně z důvodu dobrého efektu antibiotické léčby, byla mortalita nízká. Hospitalizační a šestiměsíční mortalita byla u těchto případů nulová, celková mortalita činila 13 %.

Z těchto dat vyplývá, že citlivá indikace pacienta ke kardiokirurgickému výkonu je naprosto zásadní – vysoké perioperační riziko na jedné straně, nižší celková mortalita operovaných pacientů na straně druhé. Nutno dodat, že i přes dostupnost doporučených postupů⁴ je často postupováno individuálně s ohledem nejen na kardiální nálezy, ale i celkový stav pacienta. Nutností je mezioborová spolupráce.

Hospitalizační a šestiměsíční mortalita CDRIE dosáhla 42 %, celková pak 47 %.

Ve skupině STAU IE byla prokázána vyšší mortalita ve všech sledovaných aspektech v porovnání s non-STAU skupinou i skupinou streptokokových IE (viz tabulku 3). STAU IE měla na svědomí 58 % veškeré hospitalizační mortality a 49 % veškeré celkové mortality v celém sledovaném souboru.

Limitace analýzy

Mezi hlavní limitace analýzy patří jistě její retrospektivní uspořádání. Dalším omezením může být poddiagnostikování IE na podkladě nereferování pacienta s IE na naše pracoviště spádovou nemocnicí. I když věříme, že takových případů bylo ve sledovaném období minimum, je nutné zjištěnou incidenci IE v Jihočeském kraji považovat za minimální, nikoli celkovou.

Závěr

Tato práce představuje průřez celým spektrem pacientů s IE ve spádové oblasti zahrnující více než 640 000 obyva-

tel. Není pravděpodobné, že by se charakter IE v Jihočeském kraji měl výrazně lišit od zbytku našeho státu, a prezentovaná analýza by tak mohla zrcadlit současný obraz infekční endokarditidy v České republice.

Výsledky analýzy podporují publikované trendy o stárnutí populace pacientů s IE, narůstajícím zastoupení PVE a vysokém podílu STAU na etiologii.^{2,3,7,8} Zjištěná mortalita infekční endokarditidy v tomto souboru zůstává ve shodě s publikovanými daty vysoká.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Džupova O, Machala L. Incidence, predisposing factors, and aetiology of infective endocarditis in the Czech Republic. *Scand J Infect Dis* 2012;44:250–255.
2. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:367–372.
3. Vallejo FAG. Epidemiology of Infective Endocarditis, In: Firstenberg MS, ed. *Contemporary Challenges in Endocarditis* 2016:35–55.
4. Linhartová K, Beneš J, Gregor P. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e107–e128.
5. Pazderník M, Baddour LM, Pelouch R. Infective endocarditis in the Czech Republic: eight years of experience at one of the country's largest medical centers. *J Heart Valv Dis* 2009;18:395–400.
6. Tesák M, Pařenica J. Infekční endokarditida. *Kardiolog Rev Int Med* 2017;19:177–182.
7. Bínová J, Kubánek M, Koudelková E, et al. Changing profile of infective endocarditis in patients hospitalised in a tertiary Czech hospital from 2000 to 2013. *Cor Vasa* 2016;58:e576–e583.
8. Beneš J, Baloun R. Endokarditidy 2007: Výsledky multicentrické studie o výskytu a vlastnostech infekční endokarditidy. *Vnitř Lék* 2011;57:147–154.
9. Nozohoor S, Heimdahl A. Virulence factors of *Staphylococcus aureus* in the pathogenesis of endocarditis. A comparative study of clinical isolates. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:433–447.
10. Gillece A, Fenelon L. Nosocomial infective endocarditis. *J Hosp Infect* 2000;46:83–88.
11. Moreillon P. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:297–318.
12. Pazderník M, Wohlfahrt P, Kautzner J, Kettner J. Vliv operace srdce na krátko- a dlouhodobou úmrtnost u pacientů s levostrannou infekční endokarditidou vyvolanou *Staphylococcus aureus*. *Interv Akut Kardiolog* 2019;18:193–199.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1× denně¹

Podávání léku 1× denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Každá peleta je obalena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Tak je dosaženo rovnoměrné plazmatické koncentrace metoprololu po dobu 24 hodin.¹



Chronické srdeční selhání¹

12,5 mg 1× denně počáteční dávka pro NYHA II-IV, 25 mg 1× denně počáteční dávka pro NYHA I-II, po 14 dnech titrace na dvojnásobnou dávku. Cílová dávka je 200 mg 1× denně.



Hypertenze¹

50 mg 1× denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1× denně při potřebě zvýšení dávky.



Léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1× denně



Angina pectoris¹

100–200 mg 1× denně



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1× denně



Palpitace¹

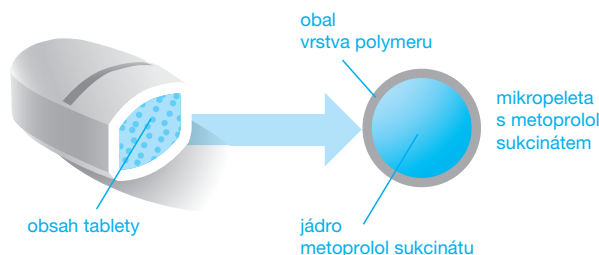
100 mg 1× denně



Profylaxe migrény¹

100 mg 1× denně

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹

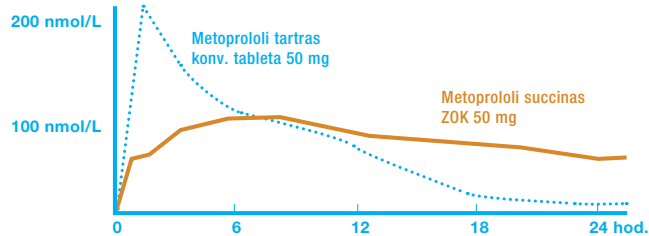


1. SPC Betaloc ZOK.
2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.
3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprolol succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardie; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko

Dávkování 1× denně Stabilní sérová koncentrace 24 hodin^{2,3}



ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum. **INTERAKCE:** Beta1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegika; inhibitory monoaminooxidázy; betablokátory; blokátory kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současně užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 27. 06. 2018. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231692&tab=texts>.

DISTRIBUTOR PRO ČR:
Herbacos Recordati s.r.o.
Štrossova 239, 530 03 Pardubice

RECORDATI

Do patients with heart failure and preserved, mid-range or reduced ejection fraction have different outcomes?

Ralitsa Pancheva^a, Svetoslav Yovev^b, Vasil Kolev^a, Blagovest Stoimenov^a

^a Cardiology Clinic, Department of Internal Diseases "Kirkovich", University Hospital Alexandrovska, Sofia, Bulgaria

^b Department of Electrostimulation and Electrophysiology, University Hospital Saint Ekaterina, Sofia, Bulgaria

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 25. 6. 2020

Revised: 21. 9. 2020

Accepted: 9. 10. 2020

Available online: 30. 11. 2020

Klíčová slova:

Ejekční frakce ve středním pásmu

Mortalita

Opakované hospitalizace

Srdeční selhání

SOUHRN

Kontext: Terminologie používaná v souvislosti se srdečním selháním (heart failure, HF) je podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 (2016 European Society of Cardiology Guidelines) založena na naměřených hodnotách ejekční frakce levé komory srdeční (EF LK) s následující klasifikací: $\geq 50\%$, HF se zachovanou ejekční frakcí (HF with preserved EF, HFpEF), $< 40\%$, HF se sníženou ejekční frakcí (HF with reduced EF, HFrEF) a 40–49 %, HF s ejekční frakcí ve středním pásmu (HF with mid-range EF, HFmrEF). Prognóza pacientů s HFpEF a HFmrEF se zatím stanovuje poměrně obtížně.

Cíl: Cílem tohoto článku je popsat etiologii, rizikové faktory, klinické a echokardiografické charakteristiky a prognózu pacientů s HFpEF, HFmrEF a HFrEF v Bulharsku.

Metody: V naší observační studii byly všechny údaje pacientů získány z naší nemocniční databáze. Ve studii se hodnotily údaje 890 pacientů přijatých na kliniku kardiologie v období 2012 až 2014 pro dekompenzované chronické srdeční selhání.

Výsledky: Parametry sledovanými u hodnocených skupin pacientů s HFpEF (609; 68,4 %), HFmrEF (145; 16,3 %) a HFrEF (136; 15,3 %) byly mortalita z jakýchkoli příčin a rehospitalizace. Během sledování v délce $5,8 \pm 1,5$ roku dosáhla mortalita hodnot 34,6 % v případě HFpEF, 55,9 % u HFmrEF a 61,8 % u pacientů s HFrEF. Po adjustaci byla mortalita významně vyšší u HFrEF a HFmrEF oproti HFpEF (HR 3,67; 95% CI 1,74–5,56; $p < 0,01$ v případě HFrEF a HR 2,96; 95% CI 1,48–4,76; $p < 0,01$ u HFmrEF). Podle našich údajů došlo po druhém roce sledování u pacientů s HFrEF ke statisticky nevýznamnému zkrácení přežití ve srovnání s pacienty s HFmrEF (HR 1,72; 95% CI 1,49–2,48; $p = 0,12$). V období s mediánem 1,2 roku bylo znovu hospitalizováno 22,3 % pacientů s HFpEF, 33,1 % s HFmrEF a 33,7 % pacientů s HFrEF. U pacientů s HFrEF i HFmrEF bylo zjištěno významně vyšší riziko opakovaného příjmu pro dekompenzované HF než u pacientů s HFpEF (HR 1,67; 95% CI 1,20–2,35; $p < 0,01$ u HFrEF, a HR 1,58; 95% CI 1,12–2,22; $p < 0,01$ u HFmrEF). Riziko rehospitalizace bylo u pacientů s HFrEF a HFmrEF podobné (HR 1,03; 95% CI 0,93–1,08; $p = 0,65$). Analýza ROC určila jako mezní hodnotu EF 50 %, protože EF LK $< 50\%$ byla spojena s vyšší mortalitou i vyššími počty opakovaných hospitalizací u všech hodnocených skupin jedinců s HF (AUC 0,67; senzitivita 65 %; specifická 72 %; $p < 0,01$).

Závěr: Naše údaje prokázaly příznivější prognózu pacientů s HFpEF než u pacientů s HFmrEF a HFrEF. Hodnoty úmrtí a opakovaných hospitalizací byly nicméně u pacientů s HF $< 50\%$ podobné; to znamená, že HFmrEF může představovat časné stadium HFrEF a pro pacienty s HFmrEF mohou být přínosné stejné strategie léčby jako u pacientů s HFrEF.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: The therapeutic strategies and prognosis in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) are well established. However, the prognosis of HF patients with preserved EF (HFpEF) and HF with mid-range EF (HFmrEF) remains not well understood.

Purpose: To investigate the risk factors, clinical and echocardiographic characteristics and prognosis of Bulgarian patients with HFpEF, HFmrEF, and HFrEF.

Methods: In this observational study 890 patients were included. All of them were admitted to our Cardiology department between the years 2012 and 2014 for decompensated chronic HF.

Results: The patients with HFpEF (609, 68.4%), HFmrEF (145, 16.3%), and HFrEF (136, 15.3%) were followed up for all-cause mortality and rehospitalizations. The adjusted 5.8 years mortality rate was significantly higher in HFrEF (61.8%) and HFmrEF (55.9%) versus HFpEF (34.6%). After the second year of follow-up the HFrEF patients had a non-significantly reduced survival versus HFmrEF ones. Over a period of 1.2 year the HFrEF and HFmrEF patients had significantly higher risk of readmissions due to decompensated HF (33.7%

Address: Ass. Prof. Ralitsa Pancheva, University Hospital Alexandrovska, 1, "G. Sofiiski" str.; 1431, Sofia, Bulgaria, e-mail: ralitsa.pancheva@abv.bg

DOI: 10.33678/cor.2020.089

Keywords:

Heart failure

Mid-range ejection fraction

Mortality

Rehospitalizations

and 33.1%, respectively) in comparison to HFpEF patients (22.3%). The risk of rehospitalizations was similar for HFrEF and HFmrEF. The ROC-analysis showed that LVEF <50% was associated with higher mortality and rehospitalization rates among all studied HF patients.

Conclusion: Our HFpEF patients had better prognosis than those with HFmrEF and HFrEF. The mortality and rehospitalization rates were similar in HF patients with EF below 50%. HFmrEF may represent an early stage of HFrEF and HFmrEF patients may benefit from the same therapies used for HFrEF.

Background

The European Society of Cardiology (ESC) Guidelines categorize patients with heart failure (HF) by left ventricular ejection fraction (LVEF) to either preserved EF ($\geq 50\%$, HFpEF), mid-range EF (40–49%, HFmrEF), or reduced EF ($<40\%$, HFrEF) with the efficacy of evidence-based therapies varying by EF grouping.¹ As the population continues to age, a thorough understanding of clinical characteristics, risk factors, comorbidities and predictors of long-term outcomes of patients with different types HF will be a crucial step in the investigation and development of strategies to reduce the burden of HF morbidity and mortality.^{2–7}

The attention on HFpEF has increased in the years, with more studies and larger trials being focused on this group of patients, but there is still no effective evidence-based therapy.^{8–10}

Patients with HFpEF represent approximately 50% of all hospital admissions for HF. Although some studies have suggested that HFpEF patients have a substantially better prognosis compared to those with HFrEF, others have suggested that the mortality and hospitalization rates are similar.^{11–17}

HFmrEF is defined as “grey” area because this group has been poorly characterized and the data on the prognosis of this type of patients are scarce.^{18–26} The most therapeutic evidence has been accumulated in group with HFrEF only, including effective pharmacological and device therapies that have led to significant improvements in survival.¹

Aim

Our manuscript aims to investigate the etiology, risk factors, clinical and echocardiographic characteristics and prognosis of Bulgarian patients with HFpEF, HFmrEF and HFrEF.

Materials and methods

We performed an observational study. All patients' data were obtained from our Cardiology department database. The study population included 886 patients admitted to our department between the years 2012 and 2014 for decompensated chronic HF. The HF patients were stratified by EF into one of three groups: HFrEF, HFmrEF, and HFpEF based on the 2016 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic HF.¹ We compared the main characteristics of these three groups, such as demographics, etiology of HF, comorbidities, laboratory

data, treatment (including medications), and echocardiographic parameters. The collected data of all subjects were analyzed from the moment of their first visit at our department, regardless of the time of HF diagnosis.

Complete echocardiographic investigation (including left ventricular dimensions and ejection fraction, left atrial dimensions, pulmonary artery systolic pressure) was obtained by experienced sonographer. The echocardiographic equipment Phillips iE33 was used for all measurements. LV images in each systolic and diastolic phase were acquired and recorded as four-chamber and two-chamber images from the transapical view. LVEF was calculated according to the modified Simpson method, with manual tracing of the LV endocardial border.

Definition of comorbidities

Arterial hypertension (HTN) was defined by systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg, physician-documented history of HTN, or current use of antihypertensive medications according to the Guidelines recommendations.²⁷ Diabetes mellitus (DM) was defined by the presence of physician-documented history of DM or the use of oral hypoglycemic agents or insulin for the treatment of hyperglycemia. The valvular heart diseases (VHD, mitral or aortic) were assessed according to the Guidelines recommendations.²⁸ Coronary artery disease (CAD) was defined by the presence of physician-documented history of CAD, known coronary stenosis $>50\%$, history of myocardial infarction (MI), percutaneous intervention or coronary artery bypass grafting. Chronic kidney disease (CKD) was divided into the stages according to National Kidney Foundation (NKF).²⁹

Informed consent forms were signed by all patients prior to their enrolment and an approval of the study was obtained from the local Ethics Committee, ethical code number 244A/20.09.2017. The investigation was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS version 22.0. Continuous variables were expressed as mean values $\pm$ standard deviation and the normality of their distribution was assessed by Shapiro–Wilk test. Categorical variables were presented as percentages and compared by Chi-square tests. Kaplan–Meier survival curves were constructed for mortality and log-rank tests were used to compare the survival curves of the three groups. Cox proportional hazard regression analysis was performed to assess the probability of re-hospitalizations in the studied HF groups. The results were considered to be statistically significant at p -value <0.05 .

Table 1 – Clinical characteristics of patients with HF stratified by the ejection fraction

	HFpEF n (%)	HFmrEF n (%)	HFrEF n (%)	p-value
Age (years)	67.3 ± 11.3	68.2 ± 11.7	68.6 ± 10.6	0.160
Female	341 (56.0%)	57 (39.3%)	55 (40.4%)	< 0.001
Arterial hypertension (HTN)	586 (96.2%)	130 (89.7%)	121 (88.9%)	< 0.01
Diabetes mellitus (DM) type 2	141 (23.2%)	51 (35.2%)	47 (34.6%)	< 0.05
Valvular heart disease (VHD)	162 (26.6%)	58 (40.0%)	54 (39.7%)	< 0.01
Coronary artery disease (CAD)	256 (42.1%)	76 (52.4%)	81 (59.6%)	< 0.001
Carotid vascular disease	115 (18.8%)	20 (13.8%)	21 (15.4%)	0.256
Peripheral artery disease (PAD)	86 (9.19%)	17 (11.7%)	25 (18.4%)	< 0.05
Cerebrovascular disease (CVD)	111 (18.2%)	28 (19.3%)	25 (18.4%)	0.634
Atrial fibrillation (AF)	337 (55.3%)	102 (70.3%)	91 (66.9%)	< 0.001
Thyroid gland diseases	103 (16.9%)	18 (12.4%)	18 (12.4%)	0.388
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	104 (17.1%)	25 (17.5%)	24 (17.6%)	0.857
Anemia	221 (36.3%)	47 (32.4%)	55 (41.2%)	< 0.001
GFR (ml/min/1.73 m ²)	75.8 ± 25.8	75.2 ± 27.9	66.2 ± 29.9	< 0.001

GFR – glomerular filtration rate.

Table 2 – Data of echocardiography in the three studied HF groups

	HFpEF mean ± SD	HFmrEF mean ± SD	HFrEF mean ± SD	p-value
EF (%)	62.2 ± 6.2	45.7 ± 3.2	32.4 ± 5.3	< 0.001
LA parasternal diameter (mm)	45.3 ± 4.5	48.9 ± 10.1	49.0 ± 4.8	< 0.001
LA apical diameter (mm)	47.3 ± 4.3	48.7 ± 7.7	50.0 ± 5.3	< 0.001
LA apical length (mm)	54.1 ± 6.3	59.3 ± 9.9	58.8 ± 6.9	< 0.001
Pulmonary artery systolic pressure (PASP, mmHg)	42.5 ± 10.7	45.9 ± 12.7	48.7 ± 10.9	< 0.001
End-diastolic volume (EDV, ml)	116.9 ± 36.9	146.3 ± 46.8	186.2 ± 56.4	< 0.001
End-systolic volume (ESV, ml)	44.5 ± 19.1	77.1 ± 28.7	127.7 ± 53.2	< 0.01
End-diastolic diameter (EDD, mm)	49.2 ± 5.6	54.3 ± 8.3	60.8 ± 9.9	< 0.02
End-systolic diameter (ESD, mm)	31.5 ± 4.7	39.0 ± 6.9	47.9 ± 11.9	< 0.001
Right ventricle (RV, mm)	28.4 ± 5.6	32.7 ± 5.4	32.3 ± 5.8	0.356

EF – ejection fraction; HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; LA – left atrium; SD – standard deviation.

Results

The number of patients in different subgroups was as follows: 609 patients (68.8%) had HFpEF, 145 (16.3%) HFmrEF, and 136 patients (15.3%) had HFrEF. The comparison of the clinical characteristics between these three HF groups is shown in Table 1. The mean age of patients was similar in HFpEF (67.3 ± 11.3 years), HFmrEF (68.2 ± 11.7 years) and HFrEF (68.6 ± 10.6 years). The proportion of females was higher among HFpEF population (56.0%), as compared to HFmrEF (39.3%) and HFrEF (40.4%).

Examination of the distribution of HF etiology showed that patients with HFpEF exhibited significantly higher rate of arterial hypertension (96.2%, $p < 0.01$), while HFmrEF and HFrEF patients had rather higher rate of diabetes mellitus type 2 ($p < 0.05$). Interestingly, the

prevalence of atrial fibrillation (AF) was found to be significantly higher in patients with HFmrEF than in those with HFpEF or HFrEF ($p < 0.001$). In HFrEF group the rates of coronary artery disease and peripheral artery disease (PAD) were significantly higher than in HFmrEF and HFpEF groups (for CAD: 59.6% vs. 52.4% and 42.1%, $p < 0.001$; for PAD: 18.4% vs. 11.7% and 9.19%, respectively, $p < 0.05$).

Patients with HFrEF had higher frequency of anemia than those with HFpEF and HFmrEF (41.2% vs. 36.3% and 32.4%, accordingly, $p < 0.001$). HFrEF patients had also significantly worse renal function than patients with HFpEF and HFmrEF ($p < 0.001$).

The evaluated echocardiographic characteristics of our patients are presented in Table 2 and the medications at discharge in Table 3.

Table 3 – Therapy at discharge of the HFpEF, HFmrEF, and HFrEF patients

	HFpEF n (%)	HFmrEF n (%)	HFrEF n (%)	p-value
Diuretics	497 (81.6%)	126 (88.1%)	122 (89.7%)	< 0.001
Beta-blockers	424 (69.0%)	100 (70.4%)	110 (80.9%)	< 0.001
ACE inhibitors	217 (35.6%)	53 (37.1%)	51 (37.5%)	0.215
ARBs	210 (34.5%)	34 (23.8%)	34 (25.0%)	< 0.01
MRA	54 (8.9%)	31 (21.7%)	51 (37.5%)	< 0.05
Anticoagulant	225 (66.7%)	76 (74.5%)	61 (67.0%)	< 0.05
Antiplatelet drug	259 (42.5%)	58 (40.0%)	47 (34.6%)	< 0.05
Antiarrhythmic therapy	173 (51.3%)	27 (26.5%)	53 (58.2%)	< 0.001
Rate control therapy	167 (48.7%)	75 (73.5%)	38 (41.8%)	< 0.05

ACE – angiotensin-converting enzyme; ARBs – angiotensin II receptor blockers; HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; MRA – mineralocorticoid-receptor antagonists.

Table 4 – Mortality in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF groups after adjustment for age, sex, CVD, NYHA class and risk factors

All-cause mortality	HR (95% CI)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
HFpEF	1.621 (1.352–2.154)	1.591 (1.245–2.034)	1.625 (1.203–2.225)
HFmrEF	2.251 (0.092–0.686)	2.061 (1.683–2.525)	2.146 (0.091–0.666)
HFrEF	3.167 (2.132–3.522)	2.773 (1.595–2.975)	2.841 (1.660–3.218)
Age		1.178 (0.959–1.446)	1.102 (0.891–1.362)
Female gender		1.038 (1.027–1.048)	1.032 (1.021–1.044)
Arterial hypertension			1.891 (1.218–2.286)
Diabetes mellitus			1.850 (1.067–2.677)
Coronary artery disease			1.458 (0.981–1.913)
Cerebrovascular disease			1.400 (0.988–1.811)
NYHA FC			1.579 (1.303–2.106)
Atrial fibrillation			1.680 (1.112–2.122)

CI – confidence interval; HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; HR – hazard ratio; NYHA FC – New York Heart Association Functional Classification.

Over a median follow-up of 5.8 ± 1.5 years the mortality rate among HFpEF patients was found to be 34.6%, whereas in HFmrEF group 55.9% and in HFrEF 61.8%. The adjusted mortality was significantly higher in both HFrEF and HFmrEF versus HFpEF (for HFrEF: HR 3.67; 95% CI 1.74–5.56; $p < 0.01$ and for HFmrEF: HR 2.96; 95% CI 1.48–4.76; $p < 0.01$).

After the second year of follow-up the HFrEF patients had a non-significantly reduced survival as compared to those with HFmrEF (HR 1.72; 95% CI 1.49–2.48; $p = 0.12$) (Fig. 1).

In the Cox proportional hazards model, including age and gender, patients with HFpEF and HFmrEF had lower mortality than those with HFrEF (Model 1). When age, gender, history of hypertension and diabetes, ischemic etiology, NYHA class, AF and CVD were included, patients with HFpEF and HFmrEF remained at lower risk of death from any cause compared to those with HFrEF (Table 4, Model 2).

The rehospitalization rate for median period of 1.2 year was 22.3% for HFpEF, 33.1% for HFmrEF and 33.7% for

HFrEF. The patients with HFrEF and HFmrEF had a significantly higher risk of readmissions for decompensated HF in comparison to HFpEF ones (for HFrEF: HR 1.67; 95% CI 1.20–2.35; $p < 0.01$ and for HFmrEF: HR 1.58; 95% CI 1.12–2.22; $p < 0.01$). The risk of rehospitalizations was similar for HFrEF and HFmrEF patients (HR 1.03; 95% CI: 0.93–1.08; $p = 0.65$) (Fig. 2).

The composite of mortality/readmission rates during the follow-up period was 46.6% for HFpEF, 57.2% for HFmrEF, and 63.2% for HFrEF patients. The risk of this composite end-point was significantly higher in HFrEF (HR 2.49; 95% CI 1.14–1.87; $p < 0.01$) and HFmrEF (HR 1.57; 95% CI 1.23–2.00; $p < 0.01$) as compared to HFpEF (Fig. 3). The patients with HFmrEF had slightly (non-significantly) lower risk of composite mortality/readmissions than those with HFrEF (HR 0.86; 95% CI 0.82–1.04; $p = 0.104$). The ROC analysis showed a cut-off point of 50% EF, i.e. LVEF < 50% was associated with higher mortality and rehospitalization rates among the entire studied HF population (sensitivity 65%, specificity 72%, AUC 0.67, $p < 0.01$).

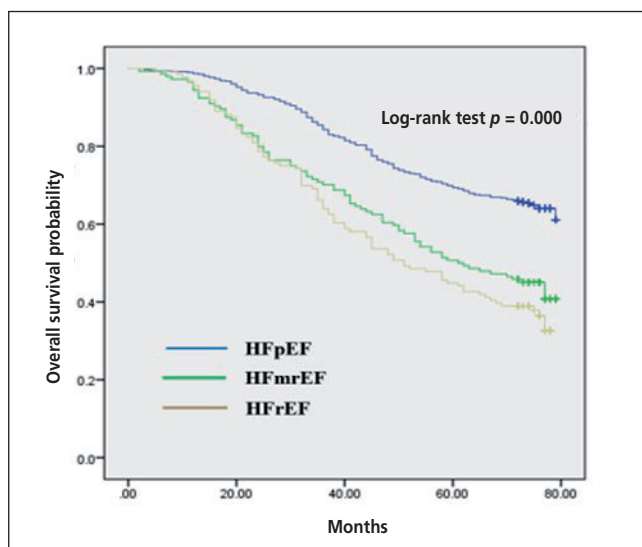


Fig. 1 – Survival of patients with HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

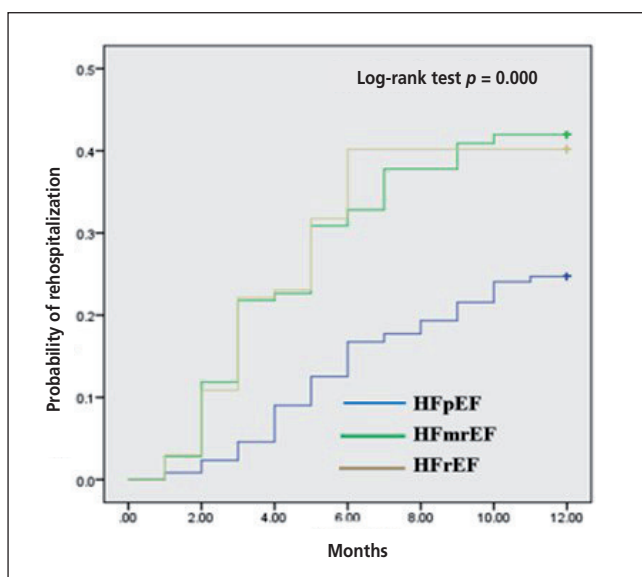


Fig. 2 – The risk of rehospitalizations in patients with HFpEF, HFmrEF, and HFrEF.

HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

Discussion

This is the first study in Bulgaria which investigated the etiology, risk factors, clinical and echocardiographic characteristics, and prognosis of altogether 890 patients with HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. The obtained data showed the prognosis of HF patients was primarily linked to the differences in LVEF. This is the main reason for dramatic decrease of incidence of acute myocardial infarction during the last ten years.

The data from registries and epidemiological studies indicate that up to 50% of patients with heart failure

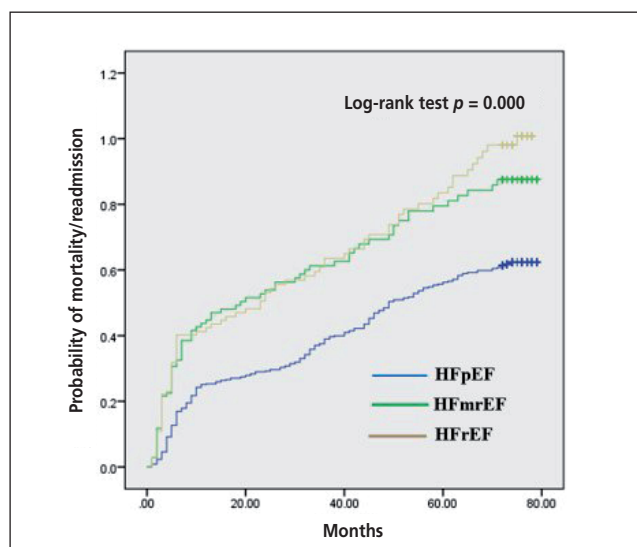


Fig. 3 – The risk of composite mortality/readmissions in patients with HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. HFmrEF – heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

have a preserved ejection fraction, and this proportion has increased over the time. The prompt and effective treatment of ACS patients, coupled with a lack of evidence-based effective treatments for HFpEF, is resulting in an emerging epidemic of HFpEF and lower number of patients left ventricular systolic dysfunction. The prevalence of HFpEF is increasing over the time, and a population burden of aging and comorbidities predicts even higher rates of HFpEF in the coming decades. This is the reason for higher proportion of patients with HFpEF in our center.

In our study the HFpEF patients were more often females and more frequently had arterial hypertension compared to those with HFmrEF and HFrEF, while most of the clinical characteristics of HFmrEF patients were similar to HFrEF ones. Baseline co-morbidities such as diabetes mellitus type 2 and atrial fibrillation were more frequent in HFmrEF and HFrEF groups in comparison to HFpEF. Importantly, CAD and PAD were presented more frequently in HFrEF patients and the renal function was worse in this group as well.

The all-cause mortality after approximately 5.8 years of follow-up was lowest among HFpEF patients. It should be pointed out the mortality rate in our HFrEF group began to increase as compared to HFmrEF, after the second year of follow-up, but the difference was not significant. Similarly, the readmissions rate after 1.2 year of follow-up was markedly lower in HFpEF patients and similar in those with HFmrEF and HFrEF. The rehospitalization rates of our HFpEF and HFrEF patients were close to those in ESC-HF-LT Registry,³⁰ but higher in our HFmrEF patients (33.1% vs. 22.0%), probably because they often remain untreated or insufficiently treated in outpatient (ambulatory) settings. The incidence of the composite end-point of rehospitalizations and mortality was significantly lower in our patients with HFpEF in comparison to those with HFmrEF and HFrEF. The same results were shown in ESC-HF-LT Registry.³⁰

Actually, in the literature the data about mortality rates for HFpEF varied from 22% to 65%.^{31,32} The published mortality rates in HFpEF and HFrEF patients were markedly influenced by the type of the study from which the data had been taken and by the heterogeneity of the study population. The survival rate in MAGGIC meta-analysis (adjusted for age, gender, etiology, and history of hypertension, diabetes, and atrial fibrillation)¹⁵ was ~32% higher in HFpEF than in HFrEF, whereas epidemiological studies presented similar outcomes in both groups.^{31,33} It is important to note that the mortality difference between HFpEF and HFrEF has been decreased in the very elderly. In other meta-analysis with 24 501 patients from 17 studies, Somaratne et al. demonstrated that HFpEF patients had half the odds of death compared with patients with HFrEF.³⁴ Gottdiener et al. found 6-year mortality for HFpEF 43% and 54% for HFrEF.³⁵ Probably, this relatively high mortality rate in HFpEF was due to the higher proportion of elderly patients and the advanced stage of HF.

We paid special attention on HFmrEF patients because of the insufficient data in the literature concerning their prognosis. The data in CHARM study showed that patients with LVEF over 45% had a much lower risk of adverse cardiovascular outcomes than those with reduced systolic function, with HR 1.31 for every 10% reduction of LVEF below 45%.³⁶ In our study the ROC-analysis revealed a cut-off point of 50% EF: values < 50% EF were associated with higher mortality and rehospitalization rates among all studied HF patients (AUC 0.67; sensitivity 65%; specificity 72%, $p < 0.01$). In OPTIMIZE-HF and ADHERE registries the mortality rates in HFpEF and HFmrEF patients were similar and lower than in HFrEF patients.^{37,38} GWTHG-HF registry showed in HFmrEF population a mortality percentage between these ones in HFpEF and HFrEF, but closer to HFpEF.³⁹

Overall, the epidemiological findings demonstrated that the HFmrEF category occupied an intermediate position between the two established categories (HFpEF and HFrEF) concerning clinical profile and burden of comorbidities. In our study, the extent of left/right ventricular and atrial enlargement, pulmonary hypertension and valve abnormalities in HFmrEF patients were midway between HFpEF patients and those with HFrEF, which was in accordance with previous observations. However, our HFpEF patients had better prognosis during 5.8-year follow-up period than the other two HF groups. In this context, HFmrEF may represent an early stage of HFrEF and HFmrEF patients may have benefit from the same therapeutic strategies, approved and used in patients with HFrEF. This suggestion could be supported by the data of Tsutsui et al. who concluded that HFmrEF showed a transitional status between HFpEF and HFrEF rather than an independent entity.⁴⁰ Moreover, in our study the frequency of prescription of guideline-recommended medications for HFrEF patients (ACEI/ARBs, beta-blockers, and MRAs) was not as high as expected. Thus, improvement in the management of our HFrEF and HFmrEF patients is urgently needed.

Limitations

It must be acknowledged that this study has some important limitations. First, we enrolled patients from a single

center in Sofia; therefore, our results may not be extended to other populations with different ethnicity and/or from other geographical areas. Second, we did not have serial data about the EF in our study, so we cannot determine if there are patients with HFmrEF and HFpEF that were previously with HFrEF, and these patients with improved EF may have different outcomes. Likewise, we do not have data on whether some patients were previously HFmrEF or HFpEF, who subsequently had reduction in EF. Third, postdischarge data were not directly tracked or recorded. In addition, because we did not investigate cardiovascular-specific mortality, we were not able to comment on potential differences between HF groups for this end-point. Cause-specific readmissions were based on diagnostic-related group codes and could be a subject to misclassification.

Conclusion

Our data showed that patients with HFpEF had better prognosis than those with HFmrEF and HFrEF. However, the mortality and rehospitalization rates were similar in HF patients with EF below 50%. This means that HFmrEF may represent an early stage of HFrEF and HFmrEF patients may have benefit from the same therapeutic strategies used for patients with HFrEF.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This research received no external funding.

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
2. Runev N, Manov E. Diastolic left ventricular function – invasive assessment. Lambert Academic Publishing, 2014.
3. Naydenov S, Donova T, Runev N, Manov E. Atrial fibrillation and heart failure: clinical and instrumental analysis. *Bulg Cardiol* 2012;18(Suppl. 2):16.
4. Tasheva R, Grigorov MI, Runev N, Vitlianova K. Clinical utility of NT-proBNP for assessment of the left ventricular end-diastolic pressure in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction. *Bulg Cardiol* 2015;3:33–38.
5. Naydenov S, Runev N, Manov E, et al. Risk Factors, Co-Morbidities and Treatment of In-Hospital Patients with Atrial Fibrillation in Bulgaria. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(3):34.
6. Pancheva R, Runev N, Manov E, et al. A gradient of frequency of rehospitalization of heart failure patients between different types of atrial fibrillation and correlation with left atrial diameter. *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl. S1):243.
7. Runev N, Manov E, Naydenov S, Donova T. Prevalence of the cardiovascular risk factors in Bulgarian female population. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(Suppl. 1):S103.
8. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res* 2019;124:1598–1617.
9. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591–602.

10. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation* 2016;134:73–90.
11. Pancheva R, Runev N, Manov E, et al. Predictors of mid-term rehospitalization and mortality rates in Bulgarian patients with heart failure and preserved ejection fraction: a single-center study. *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl. S1):573.
12. Pancheva R, Runev N, Manov E, et al. Which patients with heart failure and preserved ejection fraction in Bulgaria are more likely to be rehospitalized and have higher mortality rate? *Acta Medica Mediterr* 2019;35:2575–2582.
13. Andersson C, Vasan R. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10:377–388.
14. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.
15. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–1757.
16. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214–1220.
17. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65–75.
18. Pancheva R, Runev N, Manov E, et al. Predictors of mid-term rehospitalization and mortality rates in Bulgarian patients with heart failure and mid-range ejection fraction: a single-center study. *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl. S1):59.
19. Pancheva R, Runev N, Manov E, et al. The rehospitalization rates among patients with preserved, mid-range and reduced ejection fraction: databased analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl. S1):241.
20. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2018;5:685–694.
21. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1606–1614.
22. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002303.
23. Gomez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Roman A, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:338–346.
24. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017;240:265–270.
25. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2017;19:1586–1596.
26. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624–1634.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
28. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
29. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713–735.
30. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–625.
31. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259.
32. Varadarajan P, Pai RG. Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail* 2003;9:107–112.
33. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–269.
34. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:855–862.
35. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002;137:631–639.
36. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986–994.
37. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.
38. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction ($\geq 55\%$) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced ($< 40\%$) fractions. *Am J Cardiol* 2008;101:1151–1156.
39. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721–730.
40. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from epidemiological studies. *J Cardiol* 2010;55:13–22.

Stenting tepenné dučeje a výtokového traktu pravé komory jako alternativa spojkových operací u cyanotických vrozených srdečních vad

(Stenting of arterial duct and right ventricular outflow tract as alternative to surgical shunts in children with cyanotic congenital heart defects)

Ondřej Materna, Petr Tax, Jan Janoušek, Oleg Reich

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 1. 7. 2020

Přijat: 1. 9. 2020

Dostupný online: 23. 11. 2020

Klíčová slova:

Stent

Tepenná dučeje

Vrozená srdeční vada

Výtokový trakt pravé komory

SOUHRN

Cíl: Analýza výsledků katetrizačních intervencí – stentingu výtokového traktu pravé komory a tepenné dučeje – provedených na našem pracovišti jako alternativy k chirurgické arteriopulmonální spojení u pacientů s vrozenou srdeční vadou s kriticky nízkým plicním průtokem.

Metodika: Ve sledovaném období od července 2012 do prosince 2019 jsme katetrizačně léčili 15 pacientů ve věku 2–102 dní (medián 14 dní, mezikvartilové rozpětí [IQR] 8–27 dní) s hmotností 2,3–6,1 kg (medián 3,1 kg, IQR 2,6–3,7 kg). Jedenáct pacientů mělo vrozenou srdeční vadu s obstrukcí výtokového traktu pravé komory (Fallotova tetralogie nebo dvojitý výtokový trakt pravé komory fallotovského typu) a byl stentován výtokový trakt pravé komory. U čtyř pacientů byla stentována tepenná dučeje (tři pacienti s kritickou chlopenní stenózou plicnice s nedostatečnou kapacitou pravé komory a jeden pacient s extrémní formou Ebsteinovy anomálie trikuspidální chlopně). K výkonům jsme použili koronární stenty.

Výsledky: Žádný z pacientů nezemřel. Osm pacientů se dožilo bez další intervence korektivní operace, u tří pacientů (20 %) bylo nutné provést další paliativní zákrok. Medián doby od zavedení stentu do výtokového traktu pravé komory (N = 11) do definitivního operačního řešení vady byl 205 dní (IQR 125–316 dní). Všichni čtyři pacienti se stentem v tepenné dučeji jsou dosud sledováni bez potřeby dalšího zákroku – medián 2,8 roku (IQR 1,5–4,1 roku). Zaznamenali jsme jednu komplikaci (6,7 %).

Závěr: Stenting výtokového traktu pravé komory a tepenné dučeje jsou bezpečné a efektivní alternativy spojkových operací u pacientů s vhodnými cyanotickými vrozenými srdečními vadami. Lze je bezpečně použít i u pacientů pod 3 kg.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Analysis of right ventricular outflow tract and arterial duct stenting used as alternative to surgical systemic to pulmonary shunts in newborns and infants with congenital heart defects and critically low pulmonary blood flow.

Methods: From 7/2012 to 12/2019 15 consecutive patients aged 2–102 (median 14, IQR 8–27) days having a median weight of 3.1 (IQR 2.6–3.7) kg were treated. In 11 patients with tetralogy of Fallot or Fallot type double-outlet right ventricle stents were implanted into the right ventricular outflow tract. In the remaining four patients (three patients with critical pulmonary valve stenosis and insufficient right ventricular capacity and one patient with extreme form of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve) the arterial duct was stented. Mainly coronary stents were used.

Results: There was no mortality. Eight patients survived until corrective heart surgery without need of another procedure. Three patients (20%) underwent additional palliative procedure. Median time from right ventricular outflow tract stenting to subsequent surgical procedure was 205 (IQR 125–316) days. All four patients with stented arterial ducts were followed-up for a median of 2.8 (IQR 1.5–4.1) years and required so far no additional procedure. There was one complication (6.7%) – minor injury of AV valve.

Conclusion: Stenting of the right ventricular outflow tract and arterial duct are safe and effective alternatives to surgical shunt procedures in newborns and infants with suitable types of cyanotic congenital heart defects.

Keywords:

Arterial duct

Congenital heart defect

Right ventricular outflow tract

Stent

Adresa pro korespondenci: MUDr. Ondřej Materna, Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: ondrej.materna@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.078

Úvod

Vrozené srdeční vady s kriticky nízkým plicním průtokem projevující se výraznou cyanózou je nutné léčit krátce po narození. Od druhé poloviny 40. let minulého století bylo možné díky dr. Helen Taussigové, dr. Alfredu Blalockovi a Vivien Thomasovi tyto děti zachránit tzv. spojkovou operací.¹ Ta spočívala ve vytvoření cévního spojení mezi podklíčkovou tepnou a plicnicí jakožto zdroje plicního průtoku. Spojkové operace, v různých modifikacích prováděné dodnes, vadu neléčí, ale umožňují postiženým dětem dožít věku, ve kterém je možná korektivní operace. Tento typ operace je však i dnes zatížen relativně vyšším rizikem komplikací a úmrtí, proto se v posledních letech hledaly katetrizační techniky, které by těmto dětem pomohly analogicky, ale s menší periprocedurální zátěží. Jako možné strategie začalo být využíváno zavedení stentu do otevřené tepenné dučeje nebo do stenotického výtokového traktu pravé komory. Tepenná dučeje je fetální cévní spojka mezi aortou a plicnicí, která se po narození spontánně uzavírá. Při jejím uzávěru se příznaky cyanotické srdeční vady dramaticky horší. Uzavírání dučeje je možno po omezený čas bránit farmakologicky – kontinuální infuzí prostaglandinu E₁, dlouhodobě je však tato situace neudržitelná. Při zavedení stentu do dučeje (obr. 1) dosáhneme situace zcela analogické chirurgicky vytvořené spojce. Není-li již tepenná dučeje otevřená nebo je její anatomie nevhodná a příčinou sníženého průtoku plicemi je stenóza výtokového traktu pravé komory, lze stentem rozšířit toto stenotické místo (obr. 2).

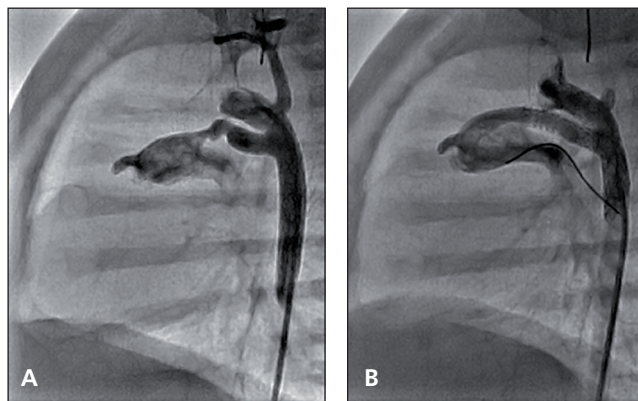
Materiál a metodika

Na našem pracovišti jsme poprvé provedli stenting tepenné dučeje v roce 2012 a stenting výtokového traktu pravé komory v roce 2013. Po dobrých zkušenostech jsme zavedli obě metody jako iniciální léčení rizikových novorozenců a kojenců s určitými cyanotickými vrozenými srdečními vadami.

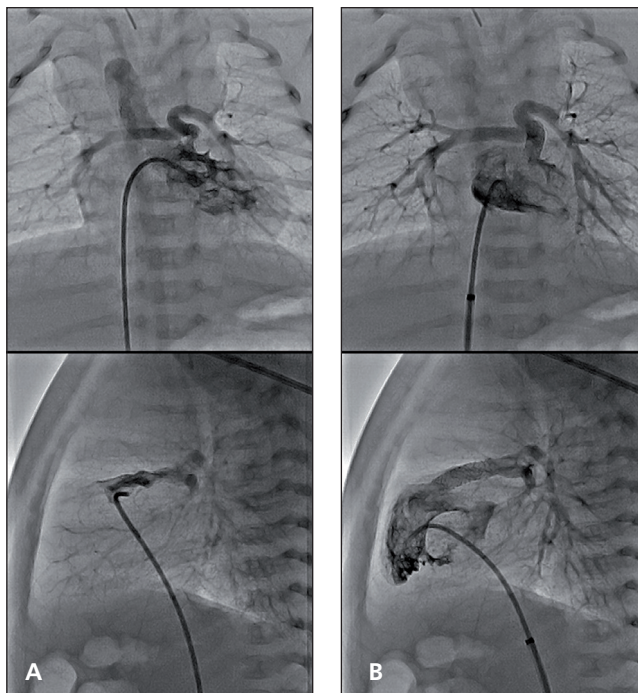
Ve sledovaném období od července 2012 do prosince 2019 jsme takto léčili 15 pacientů (tabulka 1) ve věku 2–102 dní (medián 14 dní, IQR 8–27 dní) s hmotností 2,3–6,1 kg (medián 3,1 kg, IQR 2,6–3,7 kg). Jedenáct pacientů mělo vrozenou srdeční vadu s obstrukcí výtokového traktu pravé komory (Fallotova tetralogie nebo dvojvýtoková pravá komora fallotovského typu) a byl stentován výtokový trakt pravé komory. U čtyř pacientů byla stentována tepenná dučeje (tři pacienti s kritickou chlopní stenózou plicnice s nedostatečnou kapacitou pravé komory a jeden pacient s extrémní formou Ebsteinovy anomálie trikuspidální chlopně). K výkonům jsme použili koronární stenty Rebel™ (Boston Scientific), LIBERTÉ® (Boston Scientific), Coroflex® (B. Braun), SKYLOR™ (Invatec) a stent Formula® 418 (Cook Medical). Medián skiaskopického času při výkonu byl 24,9 minuty (IQR 10,5–32,1).

Výsledky

Žádný z pacientů (N = 15) nezemřel. Osm pacientů se dožilo bez další intervence korektivní operace, u tří pacientů

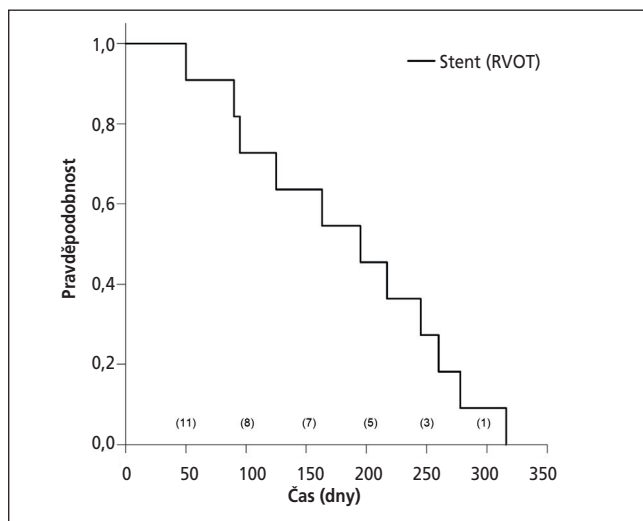


Obr. 1 – Otevřená tepenná dučeje před zavedením stentu (A) a po jeho zavedení (B)



Obr. 2 – Zúžený výtokový trakt pravé komory před zavedením stentu (A) a po jeho zavedení (B)

bylo nutné pro zhoršující se oxygenaci tkání provést další paliativní zákrok (dvakrát modifikovaná spojka dle Blalocka-Taussigové a jedenkrát implantace dalšího stentu do výtokového traktu pravé komory). Medián doby od zavedení stentu do výtokového traktu pravé komory (N = 11) do definitivního operačního řešení vady byl 205 dní (IQR 125–316 dní). Všichni čtyři pacienti se stentem v tepenné dučeji jsou dosud sledováni bez potřeby dalšího zákroku – medián 2,8 roku (IQR 1,5–4,1). Pravděpodobnost přežití bez reintervence (další paliace nebo korektivní operace) u pacientů se stentovaným výtokovým traktem pravé komory ukazuje obrázek 3. U jednoho pacienta byla implantace stentu do výtokového traktu pravé komory komplikována poraněním chordy atrioventrikulární chlopně (šlo o komplexní srdeční vadu – dvojvýtokovou pravou komoru fallotovského typu s nebalancovaným defektem atrioventrikulárního septa a atypickými úpony atrioventrikulární chlopně), vzniklá regurgitace však nebyla



Obr. 3 – Pravděpodobnost přežití bez reintervence. RVOT – výtokový trakt pravé komory.

klinicky významná a chlopeň byla chirurgicky plastikována až při plánované následné operaci. Celkově byly stenty efektivním řešením po dobu 50 dní až pět let (medián 217 dní, IQR 106–316 dní).

Diskuse

Nevýhodou spojkových operací, které se nejčastěji provádějí z postranní torakotomie, je možné porušení mechaniky hrudníku a plic. Našíty spojky na větev plicnice

může vést k její deformaci, a to spolu s jizvením tkání v okolí srdce může ztěžovat a prodlužovat následnou korektivní operaci. Spojkové operace jsou i přes výrazné pokroky v operačních technikách stále zatíženy poměrně vysokou mortalitou a morbiditou. Ve velkém souboru 1 273 pacientů z databáze Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery z let 2002 až 2009 byla zjištěna mortalita spojkových operací 7,2 % a výskyt vážných pooperačních komplikací dosahoval celkem 13,1 %.² První publikovaná zmínka o stentování tepenné dučeje u dětí s atrezií plicnice byla publikována v roce 1992,³ stentování výtokového traktu (nikoliv u novorozenců) bylo publikováno v roce 1997.⁴ V současné době jsou tyto katetrizační techniky celkem běžně užívaným postupem pro léčbu novorozenců a malých kojenců ve většině vyspělých zemí. Při srovnání se spojkovými operacemi na větších souborech pacientů obě katetrizační techniky vykazují nižší mortalitu a nižší riziko vážných komplikací, u vyššího procenta pacientů je však nutná před korektivní operací další reintervence.^{5,6} Studie porovnávající efektivitu stentingu výtokového traktu pravé komory proti modifikované spojce dle Blalocka–Taussigové u pacientů s Fallotovou tetralogií⁵ uvádí delší dobu odkladu korektivní operace ve prospěch chirurgické spojky – medián 428 dní (IQR 370–529 dní), u stentu medián 232 dní (IQR 113–360 dní). Pravděpodobnost přežití bez reintervence byla v této studii u skupiny pacientů se stentem po jednom roce od zákroku mírně nad 40 %, zatímco u všech našich pacientů se stentem ve výtokovém traktu pravé komory již do jednoho roku reintervence proběhla. Nejde však o zcela srovnatelné skupiny pacientů, neboť v našem souboru jsou zahrnuty i komplexnější vady než Fallotova tetralogie.

Tabulka 1 – Přehled léčených pacientů

Pacient (pořadí)	Věk (dny)	Hmotnost (kg)	Diagnóza	Výkon	Další paliace (doba od zavedení stentu; dny)	Typ paliace	Korekce (doba od zavedení stentu; roky)	Typ korekce	Poslední kontrola (doba od zavedení stentu; roky)
1	12	3,7	PS	STENT/PDA					5,0
2	20	2,3	DORV/MGA, PS	STENT/RVOT	245	MBT	2,1	Rastelliho operace	5,2
3	102	6,1	TOF	STENT/RVOT			0,9	Korekce s konduitem	5,2
4	65	4,1	DORV/TOF	STENT/RVOT	260	MBT	1,4	Transanulární korekce	5,7
5	2	3,5	TOF	STENT/RVOT			0,6	Transanulární korekce	0,7
6	10	3,1	EBST	STENT/PDA					3,8
7	2	3,7	DORV/TOF	STENT/RVOT			0,3	Transanulární korekce	1,2
8	27	2,5	TOF	STENT/RVOT			0,8	Transanulární korekce	1,2
9	8	2,6	TOF	STENT/RVOT			0,4	Transanulární korekce	1,5
10	17	3,1	DORV/TOF	STENT/RVOT			0,5	Transanulární korekce	1,6
11	46	3,4	TOF	STENT/RVOT			0,3	Transanulární korekce	1,1
12	14	2,6	PS	STENT/PDA					1,9
13	11	3,4	TOF	STENT/RVOT			0,2	Transanulární korekce	0,4
14	19	2,9	DORV/TOF, AVSD	STENT/RVOT	50	STENT/RVOT	0,6	BCPA, plastika TV	0,9
15	2	3,1	PS	STENT/PDA					0,3

AVSD – defekt atrioventrikulárního septa; BCPA – bidirekční kavopulmonální anastomóza; DORV – dvojitý výtokový trakt pravé komory; EBST – Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně; MBT – modifikovaná spojka dle Blalocka–Taussigové; MGA – malpozice velkých tepen; PDA – tepenná duče; PS – pulmonální stenóza; RVOT – výtokový trakt pravé komory; TOF – Fallotova tetralogie; TV – trikuspidální chlopeň.

Závěr

Naše studie ukazuje, že stenting výtokového traktu pravé komory a tepenné dučeje jsou bezpečné a efektivní alternativy spojkových operací u pacientů s vhodnými cyanotickými vrozenými srdečními vadami. Lze je bezpečně použít i u pacientů pod 3 kg (v našem souboru třetina nemocných), mortalita v našem limitovaném souboru byla nulová, zaznamenali jsme jednu komplikaci (6,7 %) a tři pacienti (20 %) vyžadovali další paliativní zákrok.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO (FN v Motole, 00064203), IG6004.

Literatura

1. Taussig HB, Blalock A. The tetralogy of Fallot; diagnosis and indications for operation; the surgical treatment of the tetralogy of Fallot. *Surgery* 1947;21:145.
2. Petrucci O, O'Brien SM, Jacobs ML, et al. Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. *Ann Thorac Surg* 2011;92:642–651; discussion 651–652.
3. Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, et al. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J* 1992;67:240–245.
4. Gibbs JL, Uzun O, Blackburn ME, et al. Right ventricular outflow stent implantation: an alternative to palliative surgical relief of infundibular pulmonary stenosis. *Heart* 1997;77:176–179.
5. Quandt D, Ramchandani B, Penford G, et al. Right ventricular outflow tract stent versus BT shunt palliation in Tetralogy of Fallot. *Heart* 2017;103:1985–1991.
6. Bentham JR, Zava NK, Harrison WJ, et al. Duct Stenting Versus Modified Blalock-Taussig Shunt in Neonates With Duct-Dependent Pulmonary Blood Flow: Associations With Clinical Outcomes in a Multicenter National Study. *Circulation* 2018;137:581–588.

Aktuální trend v miniinvazivní aortální chirurgii v České republice

(Current trend in minimally invasive aortic valve surgery in the Czech Republic)

Ján Gofus^a, Svetlana Drábková^b, Martin Voborník^a, Marek Pojar^a, Jan Vojáček^a

^a Kardiochirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 7. 2020

Přepřevzat: 22. 8. 2020

Přijato: 24. 10. 2020

Dostupný online: 30. 11. 2020

Klíčová slova:

Miniinvazivní kardiochirurgie

Náhrada aortální chlopně

Parciální sternotomie

Torakotomie

SOUHRN

Cíl: Miniinvazivní chirurgické přístupy pro náhradu aortální chlopně představují z hlediska invazivity kompromis mezi standardní náhradou z mediánní sternotomie a transkatérovou implantací aortální chlopně. Popularitu si získávají díky příznivým výsledkům nedávných studií. Cílem naší práce bylo provést analýzu volby a výsledků jednotlivých chirurgických přístupů pro tuto operaci v posledním pětiletí v České republice.

Metodika: Provedli jsme retrospektivní analýzu všech izolovaných aortálních chlopnenních náhrad provedených v České republice v letech 2015–2019 z hlediska volby chirurgického přístupu s využitím dat z Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí. Hodnotili jsme počet pacientů a časovou perioperační mortalitu v jednotlivých skupinách v čase a sumárně i časné perioperační výsledky pro jednotlivé přístupy.

Výsledky: V čase je jasně vyjádřena stoupající tendence k volbě miniinvazivního přístupu pro náhradu aortální chlopně. V roce 2019 bylo až 287 pacientů (37,5 %) operováno miniinvazivně (27,6 % z parciální sternotomie a 9,3 % z torakotomie, v 0,6 % byla nutná konverze na sternotomii) při zachování stabilně nízké mortality a rizika konverze. Pacienti operovaní miniinvazivně měli kratší operační časy, kratší dobu intubace a dobu pobytu na jednotce intenzivní péče, nižší krevní ztráty a spotřebu transfúzních přípravků, nižší riziko konverze i ranné infekce. Dle EuroSCORE II se však jednalo o málo rizikové pacienty.

Závěry: V České republice je jasně vyjádřen příznivý trend ke stoupajícímu využití miniinvazivních přístupů pro izolovanou náhradu aortální chlopně při zachování nízké mortality. Pacienti operovaní miniinvazivně vykazují nízké riziko komplikací a rychlou rekonvalescenci. Pro chirurgickou náhradu aortální chlopně by měl být preferenčně volen miniinvazivní přístup, pokud nejsou zásadní kontraindikace.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aims: Minimally invasive surgical approaches to aortic valve replacement are a popular compromise between standard replacement through median sternotomy and transcatheter aortic valve implantation. The aim of our study was to analyze the respective surgical approaches and their outcomes in the last five years in the Czech Republic.

Methods: We conducted a retrospective analysis of all the isolated surgical aortic valve replacements performed in the Czech Republic between 2015 and 2019 from the aspect of surgical approach. For this purpose, we took the cohort data from National Registry of Cardiovascular Surgeries and Interventions. We assessed the size of the cohorts and the early perioperative mortality in all the cohorts in time as well as the early perioperative outcomes.

Results: There is a rising tendency in time towards choosing the minimally invasive approach to aortic valve replacement. In 2019, 287 patients (37.5%) were operated in a minimally invasive manner (27.6% through partial sternotomy, 9.3% through thoracotomy, conversion was required in 0.6%) while preserving stable low mortality and risk of conversion. Minimally invasive cohorts had shorter operation times, shorter artificial ventilation time, and intensive care unit stay. They had lower blood loss, lower need for transfusion, lower risk of conversion and wound infection. However, they had low risk profile according to EuroSCORE II.

Conclusion: In the Czech Republic, there is a favorable trend towards rising use of minimally invasive approaches to isolated aortic valve replacement while preserving stable low mortality. The patients have low risk of complications and the recovery is fast. Minimally invasive approaches to aortic valve replacement should be generally preferred as far as there are no severe contraindications.

Keywords:

Aortic valve replacement

Minimally invasive cardiac surgery

Partial sternotomy

Thoracotomy

Adresa pro korespondenci: MUDr. Ján Gofus, Kardiochirurgická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: jan.gofus@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.096

Úvod

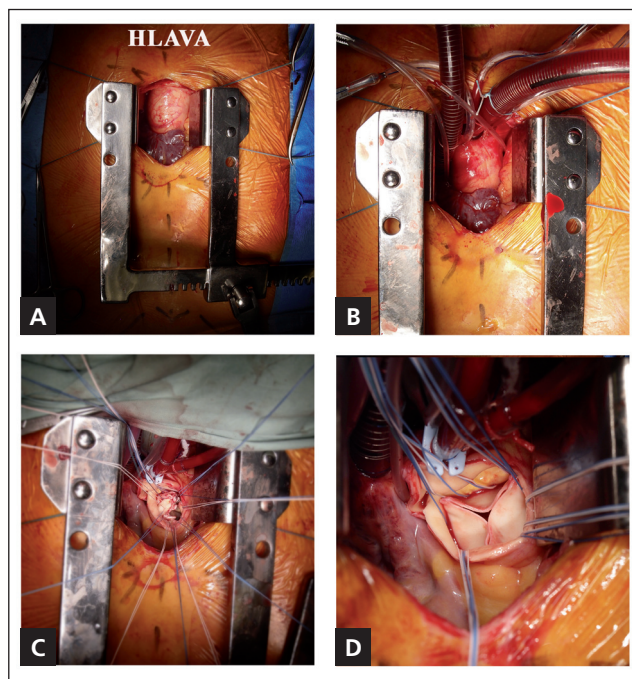
Stenóza aortální chlopně je nejčastější formou chlopního postižení dospělých v moderní společnosti s prevalencí 2 % v populaci nad 65 let.^{1,2} Jediným kauzálním řešením významného postižení aortální chlopně je její náhrada, která je po koronární revaskularizaci nejčastějším výkonem v kardiologii.³ V současnosti nabírá na popularitě i málo zatěžující katetrizační terapie, a sice transkatérová implantace aortální chlopně. Ta ale zatím není vhodná pro všechny pacienty.⁴⁻⁶ Miniinvasivní chirurgická náhrada aortální chlopně přístupem horní parciální sternotomie (upper hemisternotomy, UHS) nebo krátké pravostranné torakotomie (right anterior thoracotomy, RAT) může představovat vhodný kompromis mezi relativně zatěžující chirurgickou náhradou z kompletní mediální sternotomie (full sternotomy, FS) a transkatérovou implantací. Díky slibným výsledkům ve většině nedávných prací nabývá tato metoda v posledních letech na popularitě.⁷

Cílem naší práce bylo analyzovat volbu a výsledky jednotlivých chirurgických přístupů pro náhradu aortální chlopně v České republice s využitím dat z Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí za léta 2015–2019.

Materiál a metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu perioperačních dat všech pacientů, kterým byla v České republice v letech 2015–2019 provedena náhrada aortální chlopně, s využitím databáze Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí. Vzhledem k tomu, že se jednalo o retrospektivní analýzu skupinových dat a neměli jsme k dispozici individualizovaná patientská data, nebyl potřebný informovaný souhlas pacienta.

Na základě zvoleného chirurgického přístupu jsme vytvořili čtyři kategorie výstupů: sternotomie, parciální sternotomie, torakotomie, konverze. V kategorii torakotomie byly sloučeny varianty torakotomie, minitorakotomie, torakoskopie a jejich vzájemné kombinace. Pokud byla v kombinaci s jakýmkoliv miniinvasivním přístupem označena i sternotomie, byl pacient zařazen do skupiny konverze. Pacienti, u kterých byl zvolen „jiný“ přístup, byli vyřazeni z další analýzy. Kromě počtu pacientů v jednotlivých kategoriích jsme analyzovali jejich časovou perioperační mortalitu (hospitalizační a 30denní), EuroSCORE II (skórovací systém pro odhad rizika 30denní mortality u pacientů po kardiologické operaci), dobu trvání aortální svorky, mimotělního oběhu, krevní ztráty a nutnost podávání transfuzních přípravků, dobu intubace, dobu pobytu na jednotce intenzivní péče, dobu hospitalizace, nutnost operační revize z jakéhokoliv důvodu a ranné infekce (tato charakteristika slučovala podjednotky „povrchní ranná infekce na sternu“, „hluboká ranná infekce na sternu“ a „mediastinitida“). Hodnoty v tabulkách jsou vyjádřeny jako počet případů a procento z celkového počtu v dané kategorii pro kvalitativní proměnné a jako průměr a směrodatná odchylka pro kvantitativní proměnné.



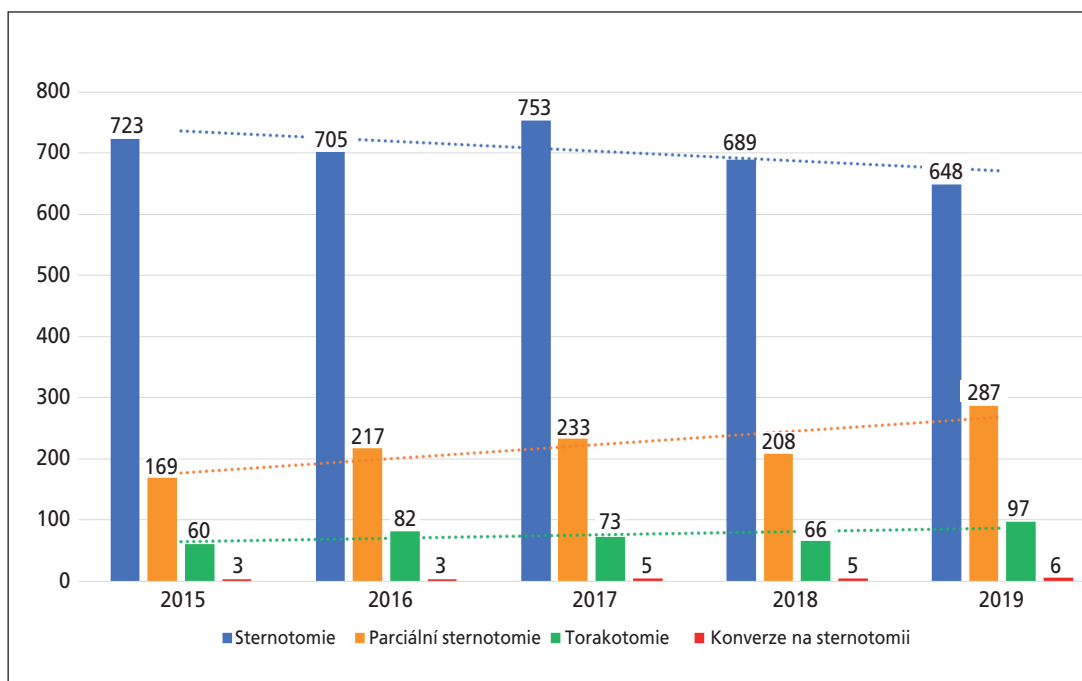
Obr. 1 – Náhrada aortální chlopně cestou parciální horní sternotomie. (A) Přístup k aortální chlopně; (B) centrální kanylace pro mimotělní oběh; (C) stehy v anulu aortální chlopně; (D) chlopnenní protéza *in situ*.

Chirurgické postupy

Sternotomie (podélná, kompletní, mediální, mediální sternotomie) je zlatým standardem chirurgického přístupu nejen pro náhradu aortální chlopně, ale v kardiologii vůbec. Díky kompletnímu podélnému oddělení hrudní kosti poskytuje dokonalý přehled v operačním poli, pohodlné zavedení kanyl pro mimotělní oběh, provedení samotného výkonu i řešení případných komplikací. Přináší však s sebou řadu možných pooperačních rizik: velká plocha krvácení, zpomalená rehabilitace, poruchy hojení operační rány, a to zejména u rizikových skupin pacientů (pacienti trpící obezitou, diabetes mellitus, chronickou obstrukční plicní nemocí atd.).^{8,9}

Nejpopulárnějším miniinvasivním přístupem pro náhradu aortální chlopně je horní parciální sternotomie tvaru písmene „J“ dle Svenssona.¹⁰ Hrudní kost je rozdělena v mediální rovině do úrovně 3. nebo 4. mezižebří a následně v horizontální rovině doprava do korespondujícího interkostálního prostoru. Zavedení kanyl mimotělního oběhu je možné centrálně a samotná náhrada aortální chlopně probíhá standardním způsobem jako u FS (obr. 1). Krátká pravostranná torakotomie dle Benettiho do 3. mezižebří je také vhodnou alternativou využívanou na některých pracovištích.¹¹ Často je nutná periferní kanylace pro mimotělní oběh. S výhodou zde lze využít tzv. bezstehových chlopnenních protéz, významným přínosem je zachování integrity hrudní kosti.

I když samotný výkon na aortální chlopně probíhá u všech přístupů podobným způsobem, je při volbě miniinvasivního přístupu důležité předoperační vyhodnocení schůdnosti samotného výkonu. Při volbě UHS na našem pracovišti využíváme standardních předoperačních vyšetření (konvenční rtg snímek hrudníku a aortografii), dle kterých odhadneme pozici aortální chlopně ve vztahu



Obr. 2 – Volba přístupu pro izolovanou chirurgickou náhradu aortální chlopně v ČR v letech 2015–2019

ke zvolenému mezižebří. Jiní autoři ale při plánování miniinvasivního přístupu, zejména RAT, doporučují rutinně provádět vyšetření hrudníku výpočetní tomografií (CT), ideálně s 3D rekonstrukcí.^{12,13}

Za absolutní kontraindikaci miniinvasivního přístupu jsou považovány porcelánová aorta a jiný konkomitantní kardiokirurgetický výkon. K relativním kontraindikacím lze řadit nízkou ejekční frakci, velmi krátkou či velmi dlouhou ascendentní aortu a malý anulus aortální chlopně (obava z nutnosti provedení rozšiřující anuloplastiky, v dnešní době lze v tomto případě využít bezstehových chlopní).¹⁴

Výsledky

V letech 2015–2019 bylo v České republice provedeno 5 029 izolovaných chirurgických náhrad aortální chlopně, z čehož ve 30 % byl zvolen miniinvasivní chirurgický přístup. Jejich popularita v čase stoupala z 24,3 % (17,7 % z UHS, 6,7 % z RAT, 0,3 % konverzí) v roce 2015 až na 37,5 % (27,6 % z UHS, 9,3 % z RAT, 0,6 % konverzí) v roce 2019. Tyto souvislosti jsou graficky znázorněny na obrázku 2. Na spojnicích trendů je vyjádřena stoupající tenden-

ce k častější volbě miniinvasivního přístupu při zachování nízkého rizika konverze.

I když na začátku sledovaného období byla vyšší mortalita u přístupu torakotomie, v posledních dvou letech se hodnoty mezi jednotlivými přístupy vyrovnávají a oscilují okolo 2 %, přičemž nejnížší je ve skupině parciální sternotomie (viz tabulku 1). Tato mortalita je shodná s mortalitou po izolované náhradě aortální chlopně na ostatních evropských pracovištích, a to dle Evropského kardiokirurgetického registru (Adult Cardiac Database; nepublikovaná data přístupná z tohoto registru).

Perioperační data jsou shrnuta v tabulce 2. Dle EuroSCORE II byli nejméně riziková pacienti operováni cestou parciální sternotomie. Nejrizikovější pacienti podstoupili náhradu aortální chlopně z torakotomie, což však může být zkresleno nízkým počtem pacientů. Nejdelší operační časy (doba aortální svorky a doba trvání mimotělního oběhu) měli, vyjma konverzí, pacienti operováni standardním přístupem. Vysvětlením může být, že tímto přístupem byli operováni i komplikovanější pacienti, například s nízkou ejekční frakcí, infekční endokarditidou a jinými onemocněními. Nejnížší krevní ztráty byly zaznamenány ve skupině parciální sternotomie. Miniinvasivní přístupy měly nižší spotřebu transfuzních přípravků, jak

Tabulka 1 – Časná perioperační mortalita v rámci jednotlivých přístupů pro náhradu aortální chlopně v čase

	2015	2016	2017	2018	2019
Sternotomie (n)	18 (2,5 %)	14 (2,0 %)	15 (2,0 %)	17 (2,5 %)	16 (2,5 %)
Parciální sternotomie (n)	1 (0,6 %)	3 (1,4 %)	7 (3,0 %)	4 (1,9 %)	3 (1,1 %)
Torakotomie (n)	4 (6,7 %)	4 (4,9 %)	3 (4,1 %)	1 (1,5 %)	2 (2,1 %)
Konverze (n)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Celkově (n)	23 (2,4 %)	21 (2,1 %)	26 (2,4 %)	22 (2,3 %)	21 (2,0 %)

Tabulka 2 – Perioperační data v rámci jednotlivých přístupů pro náhradu aortální chlopně

	Celkem	Sternotomie	Parciální sternotomie	Torakotomie	Konverze
Počet pacientů (n)	5 029 (100,0 %)	3 518 (70,0 %)	1 114 (22,2 %)	377 (7,5 %)	20 (0,4 %)
EuroSCORE II (%)	2,5 ± 4,5	2,6 ± 5,0	1,5 ± 1,2	4,3 ± 4,9	3,0 ± 7,2
Celková doba trvání svorky (min)	60,1 ± 22,8	62,1 ± 23,4	54,1 ± 19,4	54,8 ± 15,0	78,4 ± 44,1
Celková doba trvání mimotělního oběhu (min)	80,2 ± 31,5	82,5 ± 32,6	72,4 ± 26,0	77,9 ± 21,0	113,6 ± 64,6
Krevní ztráty (ml)	497,7 ± 599,0	519,3 ± 647,0	412,5 ± 437,7	535,2 ± 510,3	740,5 ± 698,2
Nutnost podání transfuzních přípravků (n pacientů)	1 635 (32,5 %)	1 258 (35,8 %)	284 (25,5 %)	85 (22,5 %)	8 (40,0 %)
Počet podaných jednotek transfuzních přípravků (n jednotek)	4,6 ± 0,5	4,9 ± 6,8	3,4 ± 3,6	3,3 ± 0,4	5,9 ± 0,5
Operační revize (n)	269 (5,3 %)	207 (5,9 %)	43 (3,9 %)	17 (4,5 %)	2 (10 %)
Celková doba intubace (h)	14,1 ± 73,9	16,6 ± 85,4	9,1 ± 45,1	8,1 ± 24,6	29,6 ± 101,2
Doba pobytu na jednotce intenzivní péče (h)	59,9 ± 168,0	62,1 ± 195,0	51,3 ± 67,9	63,0 ± 84,4	77,5 ± 123,3
Ranné infekce	66 (1,3 %)	48 (1,4 %)	9 (0,8 %)	7 (1,9 %)	2 (10,0 %)
Doba hospitalizace po operaci (dny)	9,5 ± 7,7	9,6 ± 8,5	9,1 ± 4,7	9,6 ± 6,8	11,9 ± 16,2

co do počtu pacientů dostávajících transfuzi, tak i co do počtu podaných jednotek. Celková doba intubace byla u miniinvazivních přístupů kratší než u FS nebo konverze, doba pobytu na jednotce intenzivní péče byla nejkratší u parciální sternotomie. Tento přístup vykazoval nejlepší výsledky i vzhledem k infekcím operační rány. Celková doba hospitalizace byla u všech přístupů srovnatelná.

Diskuse

Naše práce dokumentuje trend k nárůstu využití miniinvazivních přístupů pro chirurgickou náhradu aortální chlopně v České republice. Podobně příznivý trend lze pozorovat i v jiných zemích, například v Německu, kde dle jejich národního registru bylo v roce 2018 až 35 % chirurgických náhrad provedeno cestou parciální sternotomie.¹⁵

Navzdory větší technické náročnosti operačního výkonu se dle recentních prací ukazuje, že miniinvazivní náhradu aortální chlopně lze provést se stejnou perioperační mortalitou jako FS.^{16–20} Naše analýza celorepublikových českých dat podporuje tyto výsledky, resp. dokonce mírně favorizuje miniinvazivní přístup parciální sternotomie. To však může souviset s retrospektivním charakterem studie a selekcí pacientů pro tento přístup.

Volba miniinvazivního přístupu je kromě estetického přínosu spojena s nižšími krevními ztrátami, s urychlením pooperační rekonvalescence ve smyslu zkrácení doby umělé plicní ventilace, doby pobytu na jednotce intenzivní péče a doby hospitalizace jako takové.^{16–20} Naše analýza je v souladu s ostatními pracemi. Dle našich výsledků měli pacienti operovaní miniinvazivně i nižší riziko operační revize a infekcí v operační ráně, tento údaj prospektivní randomizovaná data nepotvrdila. Zatím nepublikovaná data z našeho pracoviště prokazují i významně větší zlepšení kvality života po miniinvazivním přístupu UHS v časném pooperačním období v porovnání s FS.

Limitace

Zásadní limitací studie je její retrospektivní charakter v kombinaci se získáváním dat z národního registru. Na druhé straně se jedná o „real-world“ celorepublikovou analýzu za posledních pět let, která má svou výpovědní hodnotu.

Excelentní pooperační výsledky pacientů operovaných miniinvazivně v porovnání s FS jsou do jisté míry zapříčiněny selekcí vhodných skupin pacientů, jak lze odhadovat dle nižšího EuroSCORE II ve skupině parciální sternotomie.

Další limitací je absence zhodnocení statistické významnosti rozdílů mezi skupinami, ideálně s využitím multivariační regresní analýzy nebo analýzy „propensity-score“. K tomu by byla potřebná ale individualizovaná pacientská data, která vzhledem k ochraně osobních údajů lze z národního registru získat jen náročným způsobem se souhlasem všech participujících pracovišť, proto jsme tuto detailnější analýzu neprováděli.

Závěry

Závěrem lze konstatovat, že v České republice je jasné vyjádření příznivý trend ke stoupajícímu využití miniinvazivních přístupů pro izolovanou náhradu aortální chlopně. Mortalita je i při jejich stoupající popularitě stabilně nízká a porovnatelná s celoevropskými výsledky. Pacienti operovaní miniinvazivně vykazují nízké riziko komplikací a rychlou rekonvalescenci. I přesto, že výběr chirurgického přístupu není toho času zahrnut v klinických doporučeních, měl by být pro chirurgickou náhradu aortální chlopně preferenčně volen miniinvazivní přístup.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný konflikt zájmů.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla provedena při zachování etických principů.

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas pacienta nebyl nutný vzhledem k tomu, že pro tuto retrospektivní analýzu byla využita anonymní data z Národního registru kardiovaskulárních operací a intervencí.

Literatura

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–1243.
2. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142–147.
3. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii). Praha: Grada Publishing, 2008:367.
4. Panayiotides IM, Nikolaides E. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): Is it Time for This Intervention to be Applied in a Lower Risk Population? *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:93–102.
5. Chiam PT, Chao VT, Tan SY, et al. Percutaneous transcatheter heart valve implantation in a bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:559–561.
6. Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, et al. Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:579–584.
7. Young CP, Sinha S, Vohra HA. Outcomes of minimally invasive aortic valve replacement surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:19–23.
8. Albacker TB, Blackstone EH, Williams SJ, et al. Should less-invasive aortic valve replacement be avoided in patients with pulmonary dysfunction? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:355–361. e5.
9. Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:674.e11–674.e18.
10. Svensson LG. Minimal-access “J” or “j” sternotomy for valvular, aortic, and coronary operations or reoperations. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1501–1503.
11. Benetti FJ, Mariani MA, Rizzardi JL, Benetti I. Minimally invasive aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:806–807.
12. Loo G, Desai MY, Roselli EE. Pre-operative 3D CT imaging for virtual planning of minimally invasive aortic valve surgery. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:269–271.
13. Plass A, Scheffel H, Alkadhi H, et al. Aortic valve replacement through a minimally invasive approach: preoperative planning, surgical technique, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1851–1856.
14. Raja SG, Benedetto U, Amrani M. Aortic valve replacement through J-shaped partial upper sternotomy. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 6):S662–S668.
15. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, et al. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67:331–344.
16. Kirmani BH, Jones SG, Malaisrie SC, et al. Limited versus full sternotomy for aortic valve replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011793.
17. Phan K, Xie A, Tsai YC, et al. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;4:3–14.
18. Lim JY, Deo SV, Altarabsheh SE, et al. Conventional Versus Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: Pooled Analysis of Propensity-Matched Data. *J Card Surg* 2015;30:125–134.
19. Shehada SE, Elhmidi Y, Mourad F, et al. Minimal access versus conventional aortic valve replacement: A meta-analysis of propensity-matched studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:624–632.
20. Khoshbin E, Prayaga S, Kinsella J, Sutherland FW. Mini-sternotomy for aortic valve replacement reduces the length of stay in the cardiac intensive care unit: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2011;1:e000266.

A Google Trends Analysis: Change in internet searches related to cardiovascular disease during COVID-19 outbreak

Yakup Alsancak^a, Murat Gul^b

^a Department of Cardiology, Meram School of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

^b Department of Cardiology, Aksaray University School of Medicine, Aksaray, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 6. 2020

Accepted: 18. 7. 2020

Available online: 1. 12. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

Google

Internet

Srdeční onemocnění

SOUHRN

Cíl: Rychle přibývající informace o koronaviru (COVID-19) se pravidelně šíří na webových stránkách i na sociálních sítích. Zkoumali jsme trendy v zadávání vyhledávacích dotazů na webové stránce společnosti Google, které se týkaly témat kardiovaskulární onemocnění nebo jejich symptomy, jako jsou bolest na hrudi, hypertenze, hyperlipidemie a infarkt myokardu v období pandemie COVID-19, v Turecku a Itálii, tedy ve dvou zemích nejvíce postižených tímto onemocněním.

Metody: K získání údajů o vyhledávacích aktivitách uživatelů internetu a o základních typech dotazů ve vyhledávači Google byl použit nástroj Google Trends™ (GT™). Pátrali jsme po nejznámějších klíčových slovech souvisejících s kardiovaskulárními onemocněními a jejich symptomy, jako jsou bolest na hrudi, infarkt myokardu, srdeční onemocnění, hypertenze a vysoké hodnoty cholesterolu, použitými v období mezi 1. lednem a 5. květnem 2020 v nástroji GT™, přičemž dotazy byly zadávány v turečtině a italsky.

Výsledky: Zdálo se, že zájem o témata související s koronavirem v Turecku a Itálii roste a po krátké době mírně opadá. Mezi lednem a květnem 2020 bylo možno v obou zemích pozorovat větší trend ve vyhledávání otázek spojených s bolestí na hrudi, hypertenzí, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a úmrtím. Intenzita zadávaných dotazů na téma infarkt myokardu se celoročně neměnila, byl však pozorován nápadný pokles zájmu o hodnoty cholesterolu. Ukázalo se rovněž, že s přibývajícím délkou pandemie se intenzita vyhledávání v obou zemích snížila.

Závěr: Internet lze využít ke studiu chování lidí podle jejich aktivity při vyhledávání různých otázek souvisejících s kardiovaskulárními onemocněními a jejich symptomy v době vypuknutí pandemie. Získané údaje dokazují, že uživatelé internetu v obou zemích se v průběhu pandemie COVID-19 intenzivně zajímali o otázky kardiovaskulárních onemocnění a s nimi souvisejícími symptomy.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aim: A rapidly grown up information about coronavirus (COVID-19) has been regularly broadcast on internet websites or social media. We investigated the Google research trends in searches regarding cardiovascular system diseases or symptoms such as chest pain, hypertension, hyperlipidemia, heart attack during the COVID-19 pandemic in two countries, Turkey and Italy, which are most affected by this disease.

Methods: The Google Trends™ (GT™) was used to retrieve data on Internet user search activities and patterns of Google search queries. We searched most known keywords related to cardiovascular disease and symptoms such as chest pain, heart attack, heart diseases, hypertension, high cholesterol in GT™ between January 1, 2020 and May 5, 2020 in Turkish and Italian.

Results: Search interest about coronavirus in Turkey and Italy appeared to have an increasing pattern and it has gradually tended to fall after a short time. Searching trends were higher both of countries about chest pain, hypertension, ACE inhibitor and death between January and May 2020. Searching rates about heart attack was not different for all year, but a significant decrease was remarkable for cholesterol. It was also revealed that as the duration of the pandemic increases in both countries, these research rates decrease.

Conclusion: Internet could be used to determine behaviours of people for searching cardiovascular disease and their symptoms during the outbreak. These data illustrate that internet users in both countries conducted an intense research on cardiac symptoms or diseases during the COVID-19 pandemic.

Keywords:

COVID-19

Google

Heart disease

Internet

Address: Yakup Alsancak, MD, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Department of Cardiology Meram/Konya, 042065 Turkey,

e-mail: dryakupalsancak@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.072

Introduction

Cardiovascular diseases are still the leading cause of mortality and morbidity worldwide. An estimated more than 17.6 million deaths per year in 2016 occurred and nearly 30% of worldwide deaths occurred due to cardiovascular disease.¹ For the last six months, a novel coronavirus infection as named Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and related deaths have an important area in the global agenda. On May 5th 2020 the World Health Organization (WHO) reported 3 525 116 confirmed cases with a 6% (243 545 death) cumulative mortality rate. Due to the worldwide detection of thousands of cases and widespread diffusion COVID-19 has become a remarkable issue for the whole world. Because of high virulence and spreading rate of the virus, curfews and strict social containment are imposed in many countries by calls to 'stay home' to slow the spread of the outbreak. During a quarantine, different stressors like that fear of infection, social distancing, information lacking may lead to a decline in patients' hospital admissions. Accordingly prior studies showed that there was a significantly reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States and Spain during COVID 19 era.^{2,3} It is particularly crucial to understand the reduction of patient-based hospital presentation as it can lead to a delay in treatment and devastating consequences. Therefore cardiac emergencies such as acute coronary syndromes (ACS), pulmonary embolism or acute abdomen etc. are puzzles waiting to be solved. The reasons of reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak and its possible chronic effects are the questions to be answered.⁴

In today's world internet and social media are a part of daily life. Due to easy and fast accessibility to information internet has become a great online library for health-care related issues. A continuous escalation of information related COVID-19 pandemic has been regularly broadcast in social media, so millions of people who are currently under lockdown all around the world are using the internet to search answers to their questions. Therefore, 72% of internet users access this information source using a search engine and 'Google' is the most popular one with 75% usage rate.⁵ Google Trends™ (Google Inc. Mountain View, CA, USA) is a product of Google for using to show frequency of searches items at specific time and location.⁶ The effectiveness of Google Trends™ (GT™) as an epidemiological surveillance search engine has been proved in topics such as rhinitis, detecting influenza epidemics or global public interest in osteoarthritis.^{5,7,8} Currently, in a published study a positive correlation was demonstrated between frequency of searches for loss of smell information and COVID-19 infection.⁹ And also another study demonstrated that public interest is on average highest 11.5 days before the peak of infected cases during COVID-19 pandemic with using GT™ analysis.¹⁰

In the current study, we aim to investigate the Google research trends in searches regarding cardiovascular system diseases or symptoms such as chest pain, hypertension, hyperlipidemia, heart attack during the COVID-19 pandemic in two countries, Turkey and Italy, which are most affected by this disease.

Methods and material

Google Trends

The Google Trends™ which is a freely accessible statistical tool (<https://trends.google.com/trends/>) was used to retrieve data on internet user search activities and patterns of Google search queries.¹¹ The search frequency of the requested data can be pulled from this internet application until 2004 and up to 36 hours before to the research. It must be taken into account that GT™ reports are not demonstrated as the total number of searches over time and refer to the absolute number of searches based on the total number of searches performed during the specified interest period. These numbers provided by Google are equal with relative search volumes (RSV) that values vary from 0 to 100. Thus, a score of 100 represents the highest level of public interest in a specific search within a selected location or worldwide and time interval. A value of 50 means that the research item is half as popular compared with the top level. Likewise, the value 0 does not necessarily indicate no searches, its means the research item was less than 1% popular for searching.^{11,12}

Search strategy

The majority of data were collected between January 1, 2020 and May 5, 2020 to show the effect of COVID-19 pandemic period with using the available GT™. In order to reveal some variables more clearly, the last 12 months screening data were examined. We evaluated the results of the internet screening of people living in Turkey and Italy. Italy was chosen as the second country to evaluate, because of the daily situation of Italy during COVID-19 outbreak is closely followed by visual and written media in Turkey. We searched most known keywords related to cardiovascular diseases and symptoms such as chest pain, heart attack, heart diseases, hypertension, high cholesterol in GT™. We did not perform a specific search for 'dyspnea' due to well known symptom for COVID-19. This process was repeated with manual translation of the above search terms into Turkish and Italian (respectively, 'göğüs ağrısı', 'dolore al petto' and 'kalp krizi', 'infarto' and 'kalp hastalıkları', 'malattie cardiache' and 'ipertensione', 'ipertensione' and 'yüksek kolesterol', 'colesterolo alto'). And also we searched keywords 'death', 'coronavirus' and 'angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor)' to evaluate of public interest (respectively 'ölüm', 'morte' and 'corona, korona', 'coronavirus, nuovo coronavirus' and 'ACE inhibitörü', 'ACE-inibitore').

Results

Search interest about coronavirus in Turkey appeared to have an increasing pattern. On February 26th, two weeks before the first cases were announced, a public interest can see (29/100), and this trend shows its peak level on March 13th (two days after the first confirmed case) (WHO) and March 17th, after that date the popularity slowly waning up to this time. In Italy, search interest began on January 31st (19/100), but there is no increase until the February 21st (first confirmed case) (WHO) (43/100). It reaches its peak on February 23rd and after

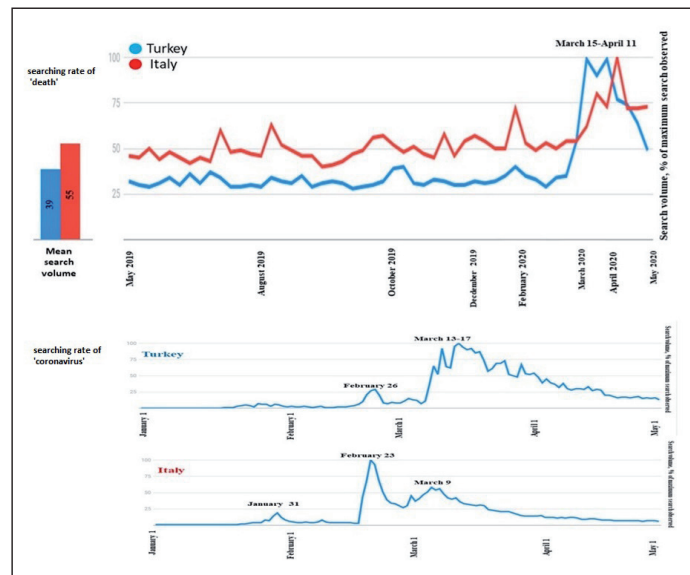


Fig. 1 – The figure demonstrates the searching result graphics of Google Trends™ for 'death' and 'coronavirus'.

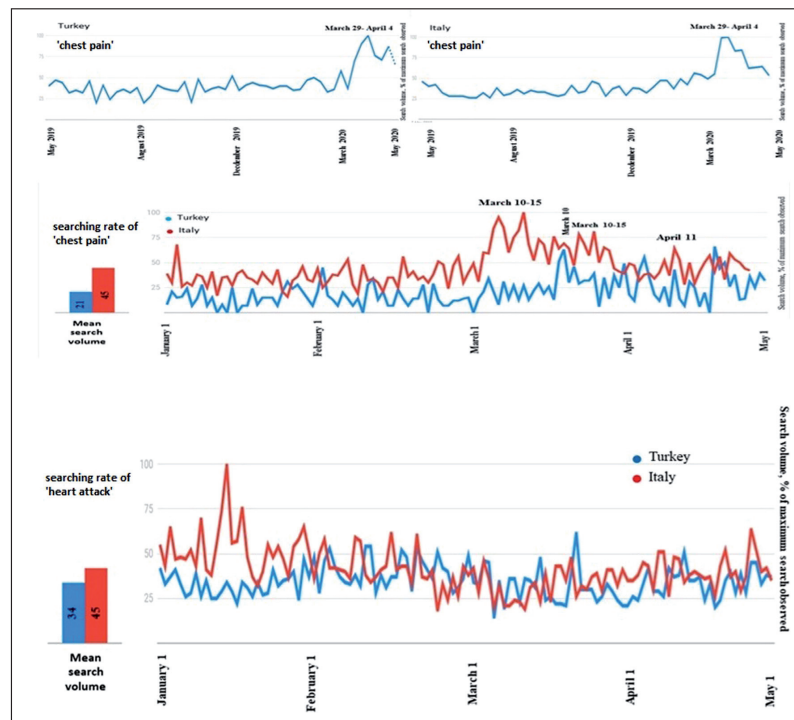


Fig. 2 – The figure demonstrates the searching result graphics of Google Trends™ for 'chest pain' and 'heart attack'.

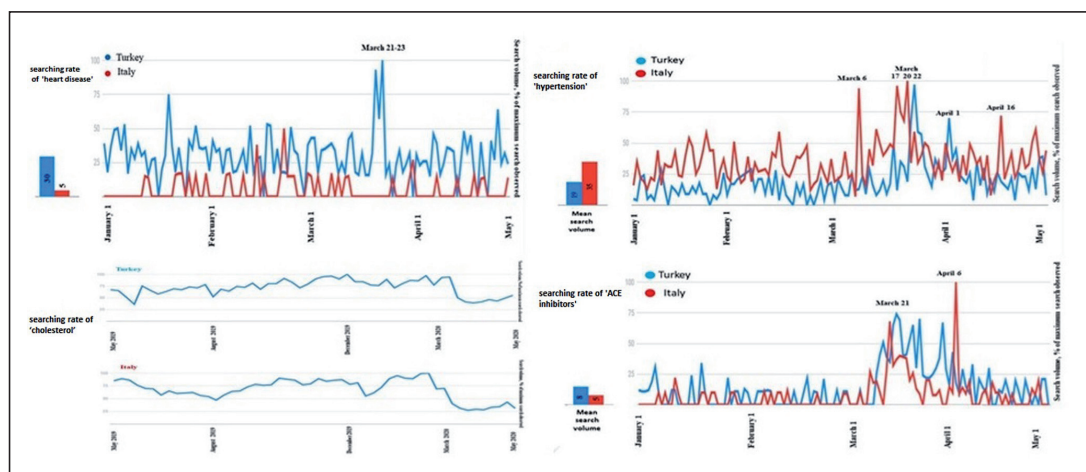


Fig. 3 – The figure demonstrates the searching result graphics of Google Trends™ for 'heart disease', 'cholesterol', 'hypertension' and 'angiotensin converting enzyme inhibitors'.

that day it has gradually tended to fall. Although internet searches about death in Italy have remained stable over the past one year, it tends to increase since the beginning of March and at the highest level between March 22nd and April 11th. There is a similar graphic for Turkey, but peak searches days are March 15th and April 4th. It is noteworthy that the number of searches is lower on the days when the higher number of deaths is specified according to WHO records. Internet searches based on heart disease of people, in generally both of two countries are similar with a fluctuating course. But in Turkey, there was a peak (100/100) for searching on March 21st. However, no significant difference has been observed in the searches related to heart attack for last five months. According to internet searches for chest pain, the graphic has remained normal in the last one year, while there was a significant increase in both countries in March 2020. And also periodic increases in internet researches for chest pain in both countries are remarkable in the last five months. For hypertension, while the level of interest is high in the normal time interval in both societies, peak values are observed in the screening rate in March 2020. Moreover, searching for ACE inhibitor volume is higher in March in both of two country. Finally, a remarkable decrease in cholesterol related screening has been observed since March 2020. Figures 1, 2 and 3 demonstrate the searching results and graphics of GT™.

Discussion

These data illustrate that internet users in both countries conducted research on cardiac symptoms or diseases during the COVID-19 infection. It was also revealed that as the duration of the pandemic increases in both countries, these research rates decrease.

In line with the information provided through written, social and visual media or telecommunication systems about the COVID-19 infection, it can be considered that awareness is raised not only in healthcare professionals but almost in the whole society. The daily life has been affected in all its aspects during this pandemic and quarantine practices have been carried out in many countries and cities to limit the spread of the disease. And it should not be forgotten that other diseases, especially cardiovascular diseases are still an important health problem during this pandemic. Reporting the number of deaths daily in media and sharing images of different countries attract the attention of the society in Turkey. In the information age, digital inquiry has become an important step for epidemiological evaluation, especially with the increasing use of smartphones in daily. People's interaction increases with using social media, so it can be thought that the digital query rates are increasing. The use of digital internet resources and data has become an indispensable part in the field of health. Currently, GT™ is the most popular tool in addressing health issues and topics with the use of internet data.¹² In this context, some studies have been performed about cardiovascular disease with using GT™. It has been shown that internet search volumes about cardiovascular disease seeking behaviour has a seasonal and geographic variation.¹³ An important cor-

relation between Google search trends and prevalence of cardiovascular disease risk factors such as hypertension, smoking, and diabetes mellitus was shown in another trial.¹⁴ Senecal et al. demonstrated a significant correlation online searches of 'chest pain' symptom with prevalence of cardiovascular disease and authors mentioned that internet search activities may be a new area for cardiovascular research and care.¹⁵ In addition, Platel et al. showed that hypertension occurs more in the winter months and the frequency of searching for the term 'hypertension' increases in internet browsing.¹⁶

In the light of this evidences, we aimed to evaluate the behaviors of people seeking basic and known cardiovascular system diseases and symptoms in both countries, Turkey and Italy, during COVID-19 pandemic. Accordingly, internet searches related to chest pain significantly increased in both countries in March 2020 compared to the last year. But, there has been no significant increase in searches related to 'heart attack' in the last 5 months. It is noteworthy that the term 'chest pain' is screened as 'coronavirus and chest pain'. In Turkey, we saw that the searching as 'heart disease' has a peak in March 2020. It might be the effect of emphasizing the fact that cardiovascular disease belongs to the chronic diseases and coronavirus related deaths are high in patients with heart disease in visual media in Turkey. In addition, it is observed that internet searches related to hypertension and ACE inhibitors, which are a group of antihypertensive drugs, peaked in March and April in the last five months in both countries. Discussing the studies about the potential relationship between the use of angiotensin-receptor blockers/angiotensin converting enzyme inhibitors and the risk of COVID-19 on media or intensive interaction network between people in the early period of pandemic may have increased the internet research rates of these drugs. In fact, this issue was also discussed among healthcare professionals and recommendations were published by some societies of cardiology.¹⁷ In Turkey, especially cardiologists often appeared in the evening television news bulletins, so it may have led to public awareness in this regard. On the other hand, death-related internet scans have reached the highest levels in March 2020, but they have been shown a decreasing trend since the beginning of April. Searching of daily death number related with coronavirus has been in first place in both of countries, and also the number of deaths in Italy has been screened with a high volume in Turkey for five months. Lastly, although cholesterol related searches have always had high search volumes in the last one year, we have seen that it has significantly decreased in five-month period. In Turkey, the debate about cholesterol medications is often kept in the agenda, but discussions on cholesterol remain in the background due to the intense COVID-19 agenda.¹⁸ It can be noticed that there is a significant decrease in cholesterol screening due to the shift of the attention of the society in a different direction.

Taken together, this GT™-based investigation provided new evidence for public interest. However, it should be noted that the intensity of the search is closely related to the fact that the subject is in written or visual media. The high mortality rates during the COVID-19 pandemic, quarantine practices in the countries, the behaviors de-

veloped by the people in the quarantine process and the economic effects of the disease have created awareness about COVID-19 in almost all individuals. It has been speculated that GT™ can be used to detect success rates of awareness programs and predict infectious outbreaks worldwide.¹⁹ There has been a growing awareness of a disease that has never been seen before in the world in a short time. It can be thought that it attracted the attention of the society because of the disease rapid spread all over the world and causes rapid death in patients with risk factors. However, it should be kept in mind that this increased awareness may cause anxiety disorders and post-traumatic stress disorders in some people.

Limitations

This study has some limitations. First of all the study sample is unknown and demographical characteristic of population such as age, sex or comorbid disease (hypertension, coronary artery disease etc.) cannot be included in an analysis. Especially, knowing the number of deaths caused by acute coronary syndrome or number of patients with acute coronary syndromes, especially in the last five months, and making comparisons between previous years and the last five months could be more valuable to test the reliability of these large internet data.

Conclusion

COVID-19 outbreak has caused serious changes in social life. It may cause delay in admission to hospital due to the concern of COVID-19 transmission in the community. Information on public interest with using internet could be used to determine behaviours of people for searching several disease and their symptoms during the outbreak.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

None.

Ethical statement

Necessary permissions were obtained from the Ministry of Health of the Republic of Turkey.

References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528.
2. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871–2872.
3. Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B. STEMI Care During COVID-19: Losing Sight of the Forest for the Trees. *JACC Case Rep* 2020;2:1625–1627.
4. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88–89.
5. Jellison SS, Bibens M, Checketts J, Vassar M. Using Google Trends to assess global public interest in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2018;38:2133–2136.
6. Cervellini G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. *J Epidemiol Glob Health* 2017;7:185–189.
7. Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS, et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 2009;457:1012–1014.
8. Bousquet J, Agache I, Anto JM, et al. Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries. *Allergy* 2017;72:1261–1266.
9. Walker A, Hopkins C, Surda P. The use of Google Trends to investigate the loss of smell related searches during COVID-19 outbreak. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:839–847.
10. Effenberger M, Kronbichler A, Shin JI, et al. Association of the COVID-19 pandemic with Internet Search Volumes: A Google Trends™ Analysis. *Int J Infect Dis* 2020;95:192–197.
11. Arora VS, McKee M, Stuckler D. Google Trends: Opportunities and limitations in health and health policy research. *Health Policy* 2019;123:338–341.
12. Mavragani A, Ochoa G. Google Trends in Infodemiology and Infoveillance: Methodology Framework. *JMIR Public Health Surveill* 2019;5:e13439.
13. Kumar N, Pandey A, Garg N, et al. Seasonal and Geographic Patterns in Seeking Cardiovascular Health Information: An Analysis of the Online Search Trends. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1185–1190.
14. Nguyen T, Tran T, Luo W, et al. Web search activity data accurately predict population chronic disease risk in the USA. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:693–699.
15. Senecal C, Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. Association of Search Engine Queries for Chest Pain With Coronary Heart Disease Epidemiology. *JAMA Cardiol* 2018;3:1218–1221.
16. Platek AE, Sierdziński J, Krzowski B, Szymański FM. Trends in hypertension in Poland: evidence from Google search engine query data. *Kardiol Pol* 2018;76:637–641.
17. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşi Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(Suppl):1–48.
18. Dincer G, Dincer ZS, Alsancak AD, et al. Patient compliance to statin treatment: how effective is the media? *Türk Aile Hek Derg* 2016;20:23–28.
19. McLean S, Lennon P, Glare P. Internet search query analysis can be used to demonstrate the rapidly increasing public awareness of palliative care in the USA. *BMJ Support Palliat Care* 2019;9:40–44.

Intervence v péči o pacienty se srdečním selháním zlepšující kvalitu života

(Interventions in Care of Patients with Heart Failure for Improvement of Quality of Life)

Katka Bobčíková, Radka Bužgová

Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava-Vítkovice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 26. 3. 2020

Připraveno: 28. 4. 2020

Přijat: 6. 5. 2020

Dostupný online: 24. 11. 2020

Klíčová slova:

Hodnocení

Intervence

Kvalita života

Pacient

Péče

Srdeční selhání

SOUHRN

Cíl: Cílem tohoto přehledového článku je analyzovat studie, které se zabývají hodnocením kvality života u pacientů se srdečním selháním ve spojitosti s intervencemi v péči o pacienty, které by mohly kvalitu života těchto pacientů zlepšovat.

Metodika: Pro vyhledávání byly použity databáze Medline, Cinahl a PubMed. Byly vyhledávány studie z let 2014–2019 v českém a anglickém jazyce, které byly dostupné ve full-textu a zaměřovaly se na hodnocení kvality života prostřednictvím nástroje určeného pro hodnocení kvality života u pacientů se srdečním selháním. Do přehledu byly zařazeny studie, které se zabývaly hodnocením kvality života v kontextu s intervencemi v péči o pacienty se srdečním selháním. Z přehledu byly vyloučeny protokoly ke studiím a kvalitativní studie. Dále byly vyloučeny studie zabývající se problematikou hodnocení kvality života a intervencí v péči o pacienty i u jiných onemocnění, než bylo srdeční selhání.

Výsledky: Do přehledu bylo zařazeno celkem osm studií a jedna metaanalýza. Lze je tematicky rozdělit na studie věnující se využití moderních technologií v péči o pacienty, problematice fyzické aktivity, konkrétně výkonnosti a cvičebním programům, a problematice interdisciplinární péče. Nejvíce se v prezentovaných studiích pro hodnocení kvality života používaly nástroje Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Závěr: Vzhledem k výsledkům předložených studií lze konstatovat, že intervence v oblasti cvičebních programů jsou pro pacienty se srdečním selháním prospěšné a efektivní, jelikož zlepšují kvalitu života této populace pacientů. Jako efektivní se rovněž jeví programy interdisciplinárního zaměření týkající se paliativní péče, psychospirituální intervence nebo podpůrné péče.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The aim of the overview article is to analyze any studies focusing on the evaluation of the quality of life of patients with heart failure in connection with interventions in the care of these patients which could improve their quality of life.

Methods: The databases Medline, Cinahl, and PubMed were used for the research. Studies published between 2014 and 2019, in Czech and English language, available in full text were searched. They also had to focus on the evaluation of quality of life using a tool designed for the quality of life assessment in patients with heart failure. The overview includes studies which focused on the quality of life evaluation in the context of interventions in the care of patients with heart failure. Study proceedings and qualitative studies were excluded from the overview. Furthermore, there were also excluded studies focusing on the quality of life evaluation and interventions in the care of patients with different diseases than the heart failure.

Results: A total of 8 studies and a 1 meta-analysis were included in the overview. Based on the topic, it is possible to categorize them in studies focusing on the use of modern technology in the care of patients, the issue of physical activity – specifically performance and exercise programs – and the issue of interdisciplinary care. To evaluate the quality of life, the presented studies mostly used Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

Conclusion: Based on the results of the presented studies it is possible to state that the intervention in the area of exercise programs are beneficial and efficient for the patients with heart failure since they improve their quality of life. Also, the programs with interdisciplinary focus regarding palliative care, psychospiritual intervention, or supportive care seem efficient.

Keywords:

Care

Evaluation

Heart failure

Intervention

Patient

Quality of life

Adresa pro korespondenci: Mgr. Katka Bobčíková, Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Vítkovice, e-mail: katkabobcikova@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.038

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění i nadále udržují dominantní pozici v příčinách invalidity i mortality a v příčinách hospitalizací i předčasného úmrtí obyvatelstva. Celosvětově představují 50–55 % z celkové úmrtnosti.¹ V Evropě na kardiovaskulární onemocnění umírá 42 % mužů a 52 % žen.²

Srdeční selhání je označení pro syndrom postižení srdce, při kterém dochází k poklesu minutového srdečního výdeje. Srdce tak není schopno pokrýt metabolické potřeby tkání. U pacientů se proto objevují symptomy, jako je klidová dušnost nebo dušnost při zátěži, únavnost a slabost.³ Srdeční selhání se běžně vyskytuje v ekonomicky vyspělých i rozvojových zemích. Uvádí se, že prevalence tohoto onemocnění se pohybuje přibližně od 1 do 2 % v populaci a představuje značné riziko úmrtí.⁴ Odhaduje se, že se v České republice vyskytuje přibližně 200 000 pacientů se srdečním selháním. Výskyt onemocnění stoupá s věkem, se kterým roste rovněž polymorbidita a polypragmázie srdečního selhání.⁵

Pacienti se srdečním selháním mají významně narušeny všechny aspekty kvality života. V porovnání s jinými chronickými chorobami srdeční selhání zhoršuje kvalitu života ve větší míře.⁶ To u pacientů se srdečním selháním souvisí se symptomatologickým zatížením příznaky, jako je dušnost, bolest, únava, nechutenství, úzkost či deprese.^{7,8} V terminálních fázích mají pacienti s chronickým srdečním selháním dokonce nižší kvalitu života než onkologičtí pacienti, a to vlivem výskytu více zatěžujících symptomů.⁹ Toto onemocnění je také běžně spojeno s častým výskytem rehospitalizací,^{10,11} což se nepochybně rovněž odráží ve kvalitě života těchto pacientů. Srdeční selhání tedy představuje nejen problém socioekonomický, ale také somatický a psychologický.⁹ Cílem jeho léčby je tedy zlepšení kvality života pacienta prostřednictvím zmenšení nebo úplného odstranění symptomů, zvýšení tolerance zátěže, prodloužení života a snížení mortality.¹²

Cíl a metodika

Cílem tohoto přehledu je analýza nejnovějších studií, které se zabývají hodnocením kvality života pacientů s dia-

gnózou srdečního selhání ve spojitosti s intervencemi v péči o pacienty se srdečním selháním, jež mohou zlepšovat jejich kvalitu života (QoL).

Pro vyhledávání byly použity elektronické databáze Medline, Cinahl a PubMed, ve kterých byly vyhledávány studie z let 2014–2019 psané v českém a anglickém jazyce, které byly dostupné volně ve formě full-textu. Byla použita tato klíčová slova: *quality of life, heart failure, assessment*. Vyhledávány byly studie, které hodnotily QoL u pacientů se srdečním selháním pomocí nástroje určeného pro hodnocení kvality života. Do tohoto přehledu byly zařazeny studie, které se zaměřovaly na hodnocení QoL ve spojitosti s intervencemi v péči o tyto pacienty, jež by mohly u pacientů se srdečním selháním vést ke zlepšení QoL. Studie, které se touto problematikou zabývaly kromě srdečního selhání i u jiných onemocnění byly vyřazeny. Dále byly vyřazeny protokoly ke studiím a kvalitativní studie.

Celkem bylo do hodnocení zařazeno osm studií a jedna metaanalýza.

Výsledky a diskuse

Vyhledané výzkumné studie lze tematicky rozdělit celkem do tří okruhů. Jedná se o okruh studií, které se zabývají využitím moderních technologií v péči o pacienty, o okruh věnující se problematice fyzické aktivity, konkrétně výkonnosti a cvičebním programům, a rovněž byla identifikována skupina studií, které se zabývaly problematikou interdisciplinární péče.

Moderní technologie v péči o pacienty

Využitím moderních technologií v péči o pacienty se srdečním selháním se zabývaly celkem dva výzkumy, které jako ukazatel zahrnovaly kvalitu života. Přehled těchto studií je uveden v tabulce 1. Průzkumná studie, která zahrnovala 50 účastníků, řešila zájem pacientů o mobilní aplikaci pro chytré telefony, jež by pacientům se srdečním selháním pomáhala v managementu sebez péče, což by mohlo pomoci snížit výskyt komplikací a také redukovat rehospitalizace, které jsou s touto diagnózou spojeny. Měřiče ak-

Tabulka 1 – Přehled zpracovaných studií v oblasti využití moderních technologií v kontextu s QoL

Autor a rok	Typ studie	Velikost vzorku	Problematika	Nástroj pro hodnocení QoL	Výsledky
Sohn, Speier, Lan, et al., 2019	Průzkum	50	Zájem o aplikaci pro smartphone při sebez péči pacientů se srdečním selháním	MLHFQ, SAQ-7, KCCQ-12	Průměrné skóre MLHFQ odpovídalo špatné QoL, zatímco průměrné skóre KCCQ-12 odpovídalo dobré QoL ($p < 0,001$). Skóre MLHFQ a věk korelovaly se zájmem účastníků o aplikaci – pacienti s horší kvalitou života měli větší zájem o aplikaci pro smartphone.
Gingele, Ramaekers, Brunner-La Rocca, et al., 2019	Randomizovaná kontrolovaná studie	382	Vliv přizpůsobeného telemonitorování na zlepšení HRQoL a funkčního stavu u pacientů	EQ-5D	Pacientovi na míru přizpůsobené telemonitorování stabilizovalo funkční stav pacientů se srdečním selháním, ale nezlepšilo HRQoL. Telemonitorování může pomoci zabránit zhoršení pohybové kapacity u pacientů se srdečním selháním.

EQ-5D – EuroQol-5D; HRQoL – kvalita života spojená se zdravím; KCCQ-12 – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12 items version; MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; QoL – kvalita života; SAQ-7 – Seattle Angina Questionnaire-7 items.

tivity a aplikace pro chytré telefony by totiž mohly potenciálně pomoci při podpoře sebepéče pomocí vzdáleného sledování a odesílání různých připomenutí. Průzkum řešil rovněž faktory, které ovlivňují zájem pacientů o takovou aplikaci. Průzkum zahrnoval celkem 15 sekcí. Sekce obsahovaly otázky týkající se sociodemografických informací, zájmu o konkrétní funkce aplikace pro chytré telefony, preferencí konkrétních oznámení, a zkušeností s používáním technologií. Zájem o konkrétní funkce byl respondenty hodnocen na pětibodové Likertově škále. Dále byly obsaženy otázky týkající se sledování příznaků, tipy a připomenutí. V části týkající se preferencí oznámení byly subjekty pověřeny, aby uvedly, jak často by chtěly dostávat upozornění a informace týkající se péče o sebe. Zkušenost participantů s technologiemi byla zkoumána prostřednictvím 12 otázek z dotazníku Health Information National Trends Survey. Zbývající části průzkumného dotazníku zahrnovaly otázky týkající se funkce, symptomů srdečního selhání a chování při sebepéči. Pro popsání těchto účelů byly zvoleny nástroje Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Self-Care of Heart Failure Index (SCHFI), zkrácená verze dotazníku Seattle Angina Questionnaire (SAQ-7), zkrácená verze dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Global Health a PROMIS Physical Function short form. Dále byly pomocí různých dotazníků měřeny symptomy jako úzkost, únava, deprese, porucha spánku a sociální izolace. Průměrný věk ve výzkumném souboru byl 64,5 roku a většina respondentů byla dle funkční klasifikace New York Heart Association (NYHA) hodnocena ve třídě II nebo vyšší. Více než 60 % respondentů projevilo zájem o několik potenciálních funkcí aplikace smartphonu určené pro pacienty se srdečním selháním. Věk účastníků negativně koreloval se zájmem o sledování, tipy a připomenutí v multivariační regresní analýze ($p < 0,05$). Naproti tomu skóre MLHFQ, které odráželo špatnou kvalitu života, vyvolalo pozitivní korelaci s těmito zájmy ($p < 0,05$). Statisticky významné pozitivní korelace mezi skóre MLHFQ a zájmem o sledování, tipy a připomenutí ukazují, že pacienti se srdečním selháním s horší kvalitou života projevují větší zájem o aplikaci pro chytré telefony než ti, jejichž kvalita života je hodnocena lépe. Účelem použití MLHFQ i Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) bylo kvantifikovat kvalitu života pacientů s ohledem na jejich srdeční selhání. V tomto ohledu však byly zjištěny kontrastní výsledky se statistickou významností ($p < 0,001$). MLHFQ generoval průměrné skóre, které odpovídalo špatné kvalitě života spojené se zdravím, zatímco průměrné skóre KCCQ naznačovalo dobrou kvalitu života spojenou se zdravím (HRQOL). Autoři studie se domnívají, že tento rozpor může být způsoben skutečností, že KCCQ byl používán mnohem kratší dobu (dva týdny) v porovnání s MLHFQ, který byl používán čtyři týdny. Kromě toho se KCCQ primárně zabývá pouze dvěma příznaky srdečního selhání, a to dušností a únavou, v porovnání s MLHFQ, jenž je komplexnější.¹³

Randomizovaná kontrolovaná studie u 382 pacientů se srdečním selháním (NYHA II–IV) zkoumala vliv přizpůsobeného telemonitorování na zlepšení kvality života spojené se zdravím (HRQoL) a funkčního stavu těchto pacientů. Na začátku výzkumu a po 12 měsících byl funkční stav paci-

entů stanoven prostřednictvím skóre metabolického ekvivalentu (METs). HRQoL byla měřena pomocí dotazníku EuroQoL-5D (EQ-5D), vizuální analogové stupnice (VAS) a Borgova ratingu vnímané stupnice námahy (Borg). Telemonitorování statisticky významně souviselo se zvýšením METs po jednom roce (regresní koeficient 0,318; $p = 0,01$). Telemonitoring však po jednom roce nezlepšil Borgovo skóre, EQ-5D nebo VAS. Telemonitoring na míru stabilizoval funkční stav pacientů se srdečním selháním, ale nezlepšil HRQoL. Telemonitorování tedy dle této studie může pomoci zabránit zhoršení pohybové kapacity u této skupiny pacientů.¹⁴

Podle odborného stanoviska expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti a jejich shrnutí nových poznatků v léčbě i péči o pacienty se srdečním selháním z roku 2019 může být telemedicina u těchto pacientů zvažena především s cílem snížit riziko rehospitalizací a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Dle dostupných vědeckých poznatků studie TIM-HF2 bylo prokázáno snížení rizika neplánované rehospitalizace a úmrtí díky dálkové monitoraci, která zahrnovala domácí měření hmotnosti, EKG, krevního tlaku a hodnocení zdravotního stavu ve strukturovaném systému s nepřetržitou podporou a dostupností lékaře a s úpravou léčby podle získaných údajů.¹⁵

Fyzická aktivita a cvičební programy

Celkem tři studie zahrnuté do tohoto přehledu se věnovaly problematice fyzické aktivity, a to konkrétně výkonnosti a cvičebním programům. Tyto studie rovněž zahrnovaly komponentu kvality života jako ukazatel efektivity pohybové intervence. Jejich přehled je uveden v tabulce 2. Prospektivní studie o velikosti vzorku 118 pacientů se srdečním selháním řešila vztah mezi kvalitou života (QoL) a výkonností. Pro hodnocení QoL byl použit nástroj MLHFQ. Pacienti podstoupili také klinické, biochemické a echokardiografické vyšetření a rovněž šestiminutový test chůze (6MWT). Průměrné skóre MLHFQ dosahovalo 48 (± 17). Celkové skóre a fyzická a emoční dimenze se nelišily mezi pacienty se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (EF) a se sníženou EF. Nezávislými prediktory vzdálenosti bylo zvýšené celkové skóre MLHFQ ($p = 0,005$), starší věk ($p = 0,035$) a diabetes ($p = 0,045$). Ve skupině pacientů se zachovanou EF to bylo celkové skóre MLHFQ ($p = 0,007$) a diabetes ($p = 0,045$). Ve skupině pacientů se sníženou EF se jednalo o zvětšení levé síně ($p = 0,005$) a věk ($p = 0,013$). QoL nejlépe korelovala se cvičební kapacitou, a to zejména u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. Navzdory horší ejekční frakci u pacientů se srdečním selháním se sníženou EF, příznaky zvýšeného tlaku v levé síni nezávisle určují cvičební kapacitu u těchto pacientů.¹⁶

Další prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie u 343 pacientů starších 70 let s chronickým srdečním selháním hodnotila účinek protokolu cvičebního tréninku na funkční kapacitu, rehospitalizace a QoL. Protokol cvičebního tréninku zahrnoval trénink pod odborným vedením v nemocnici po dobu tří měsíců, po kterém následovaly domácí telemonitorované tréninky po dobu tří měsíců. Hodnoceny byly parametry, jako je elektrokardiografie (EKG), echokardiografie, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), šestiminutový

Tabulka 2 – Přehled zpracovaných studií v oblasti fyzické aktivity a cvičebních programů v kontextu s QoL

Autor a rok	Typ studie	Velikost vzorku	Problematika	Nástroj pro hodnocení QoL	Výsledky
Ahmeti, Henein, Ibrahimi, et al., 2017	Prospektivní studie	118	Vztah mezi QoL a výkonností	MLHFQ	QoL nejlépe korelovala se cvičební kapacitou, a to zejména u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí. U pacientů se srdečním selháním se sníženou EF příznaky zvýšeného tlaku v levé síni nezávisle určují cvičební kapacitu.
Antonicelli, Spazzafumo, Scalvini, et al., 2016	Randomizovaná kontrolovaná studie	343	Cvičební trénink	MLHFQ	Cvičení v nemocnicích i domácí telemonitorované cvičení poskytují významné výhody nejstarším pacientům s chronickým srdečním selháním, zlepšují funkční kapacitu a subjektivní QoL a snižují riziko rehospitalizace.
Taylor, Walker, Ciani, et al., 2019	Metaanalýza	3 990 (19 randomizovaných kontrolovaných studií)	Kardiorehabilitace založená na cvičení	MLHFQ, KCCQ, CHFQ	Ve srovnání s kontrolní skupinou bez cvičení, účast v programech kardiorehabilitace založených na cvičení zlepšila HRQoL u pacientů s chronickým srdečním selháním, ale neměla žádný vliv na jejich úmrtnost nebo hospitalizaci.

EF – ejekční frakce; HRQoL – kvalita života spojená se zdravím; CHFQ – Chronic Heart Failure Questionnaire; MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; QoL – kvalita života.

test chůze (6MWT). Kvalita života byla hodnocena pomocí MLHFQ a také bylo provedeno komplexní geriatrické hodnocení pomocí nástroje InterRAI Home Care Assessment System (InterRAI-HC). Ve srovnání s pacienty s běžnou péčí vykazovali pacienti se cvičebním tréninkem po šesti měsících významně prodlouženou vzdálenost chůze dle 6MWT (450 ± 83 vs. 290 ± 97 m, $p = 0,001$); zvýšené skóre aktivit denního života ADL ($5,00 \pm 2,49$ oproti $6,94 \pm 5,66$, $p = 0,037$); 40% snížení rizika rehospitalizace (poměr rizika = 0,558, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,326–0,954, $p = 0,033$) a výrazné zlepšení vnímané QoL ($28,6 \pm 12,3$ vs. $44,5 \pm 12,3$, $p = 0,001$). Studie tedy došla k závěru, že cvičení v nemocnicích i domácí telemonitorované cvičení poskytuje významné výhody nejstarším pacientům s chronickým srdečním selháním, zlepšuje funkční kapacitu a subjektivní QoL a snižuje riziko rehospitalizace.¹⁷

Tato zjištění potvrdila také metaanalýza 19 randomizovaných kontrolovaných studií, která zkoumala na cvičení založenou kardiorehabilitaci u pacientů s chronickým srdečním selháním a mimo jiné i její vliv na HRQoL. Autoři došli k závěru, že účast v programech kardiorehabilitace založených na cvičení zlepšila HRQoL u těchto pacientů, ale nezdá se, že by měla vliv na jejich úmrtnost nebo hospitalizace. Všechny studie zahrnuté v této metaanalýze hodnotily aerobní cvičební zásahy, čtyři také zahrnovaly trénink odporu. Dávka cvičení se pohybovala v rámci studií s průměrnou dobou trvání v rozmezí 15–60 minut, v rozsahu dva- až sedmkrát týdně po dobu 4–120 týdnů. Ve většině studií byl cvičební program realizován v příslušném zařízení. Čtyři studie zahrnuté v metaanalýze však probíhaly pouze v domácím prostředí. Kvalita života byla v rámci této metaanalýzy hodnocena pomocí MLHFQ, KCCQ a pomocí nástroje Chronic Heart Failure Questionnaire scale – CHFQ.¹⁸

Kardiiovaskulární rehabilitace je i podle českých autorů nedílnou součástí nefarmakologické léčby kardiologických pacientů, jejímž cílem je udržení optimálního fyzického, psychického, sociálního, pracovního i emoč-

ního stavu těchto pacientů. Jedná se tedy o komplexní intervenci, která zahrnuje i změnu životního stylu. V případě pacientů se stabilizovanou formou chronického srdečního selhání ve stadiu NYHA II a III vede k pozitivním změnám.¹⁹ Jedná se o zlepšení celkového stavu, zvýšení tolerance zátěže, zlepšení funkční třídy NYHA, zvýšení maximální spotřeby kyslíku.² Zařazení pacientů do kardiorehabilitačního programu zahrnujícího fyzický trénink je podle odborného stanoviska expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti a jejich shrnutí nových poznatků v léčbě i péči o pacienty se srdečním selháním z roku 2019 doporučeno především u pacientů se sníženou ejekční frakcí, u kterých vede ke snížení rizika rehospitalizace pro srdeční selhání.¹⁵

Interdisciplinární péče

Do skupiny studií, které se věnovaly problematice interdisciplinární péče o pacienty se srdečním selháním lze zařadit dvě studie, které se zabývaly problematikou paliativní péče, jednu studii, která stojí na hranici problematiky paliativní péče, a jednu studii zaměřenou na vývoj a integraci psychospirituální intervence do péče o pacienty s diagnózou srdečního selhání. Jejich přehled je uveden v tabulce 3.

Randomizovaná kontrolovaná studie zkoumala, zda interdisciplinární intervence paliativní péče kromě obvyklé péče o pacienty se srdečním selháním zlepšuje určité výsledky. Primárními cílovými ukazateli byla QoL měřená dle KCCQ a Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care scale (FACIT-Pal). Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly hodnocení deprese a úzkosti měřené dle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a duchovní pohodu měřenou pomocí stupnice FACIT-Spiritual Well-Being (FACIT-Sp), hospitalizaci a úmrtnost. Interdisciplinární intervence paliativní péče spočívala v posouzení a řízení různých oblastí kvality života u pacientů s pokročilým srdečním selháním, včetně fyzických symptomů, psychosociálních a duchovních problémů a plánování včasné

péče. Sestra specializovaná v paliativní péči koordinovala tyto aspekty péče o pacienta ve spolupráci s lékařem specializovaným v paliativní medicíně. Intervence byla provedena ve spolupráci s týmem klinické kardiologie a byla zaměřena na stanovení cílů společně s pacientem, aby došlo ke zlepšení symptomů srdečního selhání v kombinaci s cíli paliativní péče. Po propuštění z nemocnice pokračovala interdisciplinární intervence v ambulantním prostředí. Pacienti, kterým byla poskytována interdisciplinární paliativní péče, měli klinicky významné zlepšení skóre dle KCCQ i FACIT-Pal v porovnání s pacienty s běžnou péčí (rozdíl KCCQ = 9,49 bodu, 95% CI 0,94–18,05, $p = 0,030$; FACIT-Pal rozdíl = 11,77 bodu, 95% CI 0,84–22,71, $p = 0,035$). Došlo u nich také ke zlepšení deprese (HADS rozdíl = –1,94 bodu; $p = 0,020$) oproti pacientům s běžnou péčí a obdobné byly také výsledky pro úzkost (HADS rozdíl = –1,83 bodu; $p = 0,048$). Duchovní pohoda byla rovněž zlepšena u pacientů s interdisciplinární intervencí paliativní péče (rozdíl FACIT-Sp = 3,98 bodu; $p = 0,027$). Randomizace však neovlivnila rehospitalizace a ani úmrtnost. Interdisciplinární intervence paliativní péče u pacientů s pokročilým srdečním selháním tedy vykazovala ve srovnání s obvyklou péčí trvale větší přínos v kvalitě života, úzkosti, depresi i duchovní pohodě.²⁰

Další studie se věnovala problematice kvality života v kontextu potřeb paliativní péče. Tato deskriptivní studie u 112 seniorů s pokročilým srdečním selháním pracovala s nástroji Staircase Activities of Daily Living (ADL) a Palliative Performance Scale (PPS), které byly použity k posouzení úrovně napětí, jež respondenti zažívali při provádění osobních a instrumentálních činností, a k měření celkového funkčního stavu. K měření závažnosti devíti symptomů byla použita stupnice Edmonton Sym-

ptom Assessment Scale (ESAS) a k měření kvality života nástroj McGill Quality of Life Questionnaire (MQoL). Nejčastěji se u pacientů objevovaly tyto symptomy: únava, ospalost a dušnost. Průměrné celkové skóre QoL bylo $4,72 \pm 2,06$ z 10. Průměrné skóre fyzické dimenze kvality života dle MQoL bylo nejnižší ($4,20 \pm 1,767$), zatímco průměrné skóre psychologické subškály bylo nejvyšší ($7,14 \pm 2,39$). V modelu vícerozměrné analýzy však byla kvalita života významně spojena s existenciální pohodou, fyzickou pohodou, psychickou pohodou a úrovní vzdělání. Tato zjištění ukazují, že spirituální otázky jsou kromě léčby symptomů významnou potřebou paliativní péče u starších pacientů s pokročilým srdečním selháním. Autoři na základě svých zjištění zdůrazňují význam holistické péče při řešení různých potřeb paliativní péče.²¹

Na hranici problematiky paliativní péče stojí výzkum realizovaný u 456 pacientů se srdečním selháním, který se zaměřoval na problematiku podpůrné péče u této populace. Jako screeningový nástroj pro identifikaci potřeby podpůrné péče byl použit KCCQ-12 s hraniční hodnotou skóre < 29. U 9 % respondentů byla predikována potřeba podpůrné péče. Tito pacienti byly také symptomatičtější na základě klasifikace NYHA a rovněž se u nich více vyskytovala deprese. Následně byl zřízen multidisciplinární program podpůrné péče, pro který bylo vybráno 23 vhodných kandidátů. Do programu bylo nakonec zařazeno 20 pacientů, u kterých byl dále sledován jejich profil a výsledky. Pacienti s potřebami podpůrné péče (skóre KCCQ-12 < 29) byli více zatíženi příznaky srdečního selhání. Dotazník KCCQ-12 je podle tohoto výzkumu užitečným nástrojem pro identifikaci pacientů s potřebou podpůrné péče, stejně jako je nezbytné sériové klinické hodnocení, zřízení kliniky pod-

Tabulka 3 – Přehled zpracovaných studií v oblasti interdisciplinární péče v kontextu s QoL

Autor a rok	Typ studie	Velikost vzorku	Problematika	Nástroj pro hodnocení QoL	Výsledky
Rogers, Patel, Mentz, et al., 2017	Randomizovaná kontrolovaná studie	150	Interdisciplinární intervence, paliativní péče	KCCQ, FACIT-Pal	Interdisciplinární intervence paliativní péče u pacientů s pokročilým srdečním selháním vykazovala ve srovnání s obvyklou péčí trvale větší přínos v kvalitě života, úzkosti, depresi i duchovní pohodě.
Chan, Yu, Leung, et al., 2016	Deskriptivní studie	112	Kvalita života a potřeby paliativní péče	MQoL	Spirituální otázky jsou kromě léčby symptomů významnou potřebou paliativní péče u starších pacientů s pokročilým srdečním selháním. Kvalita života byla významně spojena s existenciální pohodou, fyzickou pohodou, psychickou pohodou a úrovní vzdělání.
Nguyen, Wang, Nikhanj, et al., 2019	–	456	Podpůrná péče	KCCQ-12	U 9 % respondentů byla predikována potřeba podpůrné péče. Tito pacienti byly také symptomatičtější na základě NYHA a rovněž se u nich více vyskytovala deprese. Klinické výsledky u těchto pacientů týkající se služeb podpůrné péče ukázaly pozitivní výsledky.
Hooker, Ross, Masters, et al., 2017	Kombinovaný výzkum	33	Psychospirituální intervence	KCCQ	Výsledky naznačují, že program založený na modulech integrující spiritualitu a psychosociální copingové strategie byl proveditelný a přijatelný a může zlepšit QoL.

FACIT-Pal – The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care; KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-12 – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12 items version; MQoL – McGill Quality of Life Questionnaire; NYHA – New York Heart Association; QoL – kvalita života.

půrné péče a rychlé doporučení pacientů příslušným institucím. Klinické výsledky u 23 pacientů týkající se služeb podpůrné péče ukázaly pozitivní výsledky. Služby domácí péče poskytují pacientům každodenní pomoc a podporu, což snižuje zátěž jak pro ně, tak pro jejich pečovatele. Diskuse kolem cílů péče poskytují pacientům příležitost sladit jejich péči s tím, co považují za důležité. Pokud jde o místo úmrtí, většina pacientů zemřela doma nebo na oddělení paliativní péče v nemocnici. To je příznivý posun, protože pacienti jsou obvykle obklopeni členy rodiny nebo poskytovateli hospicové péče v těchto zařízeních.²²

Poslední studii, jež je součástí tohoto přehledu, je pilotní studie kombinovaného uspořádání zahrnující 33 pacientů se srdečním selháním, která se zaměřovala na zhodnocení proveditelnosti, přijatelnosti a předběžných důkazů o psychospirituální intervenci za účelem zlepšení QoL této populace pacientů. Byla vyvinuta a testována dvanáctitýdenní intervence zaměřená na spiritualitu, stres, coping, zvládání a přizpůsobení se nemoci. Ve studii byly použity tyto měřicí nástroje: KCCQ pro QoL, Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) pro stanovení depresivních symptomů, Meaning in Life Questionnaire (MLQ) pro měření významu v životě a FACIT-Sp pro stanovení spirituální pohody. Rovněž byly provedeny polostrukturované rozhovory s participanty, kteří tento program absolvovali. Výsledky naznačují, že program založený na modulech integrující spiritualitu a psychosociální copingové strategie byl proveditelný a přijatelný a může zlepšit QoL pacientů se srdečním selháním.²³

Jednou z hlavních příčin snížení kvality života u pacientů se srdečním selháním je psychologická zátěž při vlastním vnímání zhoršení zdravotního stavu. Četné studie prokázaly výskyt depresivního syndromu u pacientů s chronickým srdečním selháním (prevalence je více než 20 %), jehož výskyt narůstá s funkční třídou v rámci klasifikace NYHA. Lepší kvalita života pacientů se srdečním selháním je spojena nejen s menším výskytem deprese, ale i s duchovní spokojeností a akceptací životní situace. Z tohoto důvodu je důležité věnovat pozornost duchovním potřebám pacienta bez ohledu na jeho náboženské vyznání a v případě potřeby je důležité v rámci multidisciplinárního týmu zajistit uspokojení duchovních potřeb pacienta.² Míra spirituální pohody pacienta totiž pomáhá predikovat mortalitu. Především s pokročilým stavem totiž bývají spojeny pocity beznaděje, ztráty sebedůvěry a sebevědomí, závislost či izolace. Psychospirituální potřeby vystupují výrazně do popředí v rámci paliativní péče, která ale řeší také symptomy onemocnění. Je však obecně a univerzálně zaměřena na zlepšení kvality života. Dostupnost paliativní péče pro pacienty se srdečním selháním však čelí řadě bariér. V první řadě se pravděpodobně jedná o mylnou představu, že paliativní péče je relevantní až v posledních dnech nebo týdnech života. Opak je však pravdou. Paliativní péče by měla být zahájena časně v rámci vývoje chronického srdečního selhání a s progresí onemocnění by měla nabývat na významu. Z toho důvodu se jako vhodný zdá model stanovení potřeb a symptomů v rámci integrace paliativní péče do kardiologické léčby, a ne pouze rozeznání závěru života. Individuálně definovat cíle a preference pro budoucí léčbu a péči umožňuje např. předběžné plánování péče, které je u kardiologických pacientů poměrně málo využíváno.²⁴

Vývoj srdečního selhání jako onemocnění s sebou přináší řadu nekardiálních symptomů, které mají na kvalitu života pacientů významný vliv. Jedná se většinou o bolest, dyspepsii, úzkost, sociální problémy a také konfrontaci s blížící se smrtí. Proto je důležité tyto symptomy cíleně vyhledávat, řešit je, a v ideálním případě se jim snažit předcházet. Pacienti se srdečním selháním v terminálním stavu vykazují dokonce vyšší skóre deprese a nižší funkční kapacitu než pacienti s pokročilou onkologickou malignitou. Komplexní multidisciplinární péče může pomoci pacientovi i jeho rodině většinu těchto problémů uchopit a vyřešit, což může vést ke zkvalitnění života pacienta.²⁵

Integraci pacientů se srdečním selháním do multidisciplinárních programů doporučují už guidelines Evropské kardiologické společnosti z roku 2016. Tyto programy totiž pomáhají zlepšovat klinické výsledky pacientů.¹⁵ Management srdečního selhání – „disease management program“ zahrnuje komponenty, jako je edukace, telefonické konzultace, telemedicinské aplikace, titrace farmakoterapie, psychologická podpora, spolupráce při změně životního stylu a řízená rehabilitace. Takovýto komplexní program péče může vést až k 50% redukci rehospitalizací. Tyto programy jsou standardem péče o pacienty se srdečním selháním v Kanadě, USA či skandinávských zemích. V oblasti střední Evropy však příliš rozšířeny nejsou. Zatím zde fungují pouze ambulance pro srdeční selhání se zastoupením specializovaných sester a specializované sesterské a patientské organizace.⁹

Závěr

Do této přehledové studie byly zařazeny dvě studie věnující se využití moderních technologií v péči o pacienty, tři studie věnující se problematice fyzické aktivity a cvičebním programům a čtyři studie, které zkoumaly problematiku interdisciplinární péče. Nejvíce se v prezentovaných studiích pro hodnocení kvality života používaly nástroje KCCQ a MLHFQ. V souladu se závěry předložených výzkumných šetření lze konstatovat, že intervence v oblasti cvičebních programů jsou efektivní a prospěšné, jelikož zlepšují kvalitu života této populace pacientů. Z hlediska zvýšení QoL se rovněž jeví jako efektivní i programy interdisciplinárního zaměření v oblasti paliativní péče či v oblasti psychospirituální intervence nebo podpůrné péče. Některé studie zaměřené na výzkum moderních technologií v péči o pacienty naznačily zvýšený zájem pacientů s horší QoL o tyto technologie. Srdeční selhání významně narušuje všechny aspekty kvality života. Dle našeho názoru je pro budoucí výzkum v této oblasti klíčové detekovat problémové oblasti, které potenciálně i reálně kvalitu života pacientů se srdečním selháním zhoršují, a zaměřit se na výzkum metod, jež mohou kvalitu života těchto pacientů zlepšovat.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři si nejsou vědomi žádného konfliktu zájmů.

Financování

Podpořeno Studentskou grantovou soutěží vyhlášenou Lékařskou fakultou Ostravské univerzity, SGS01/LF/2020-2021.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů.

Literatura

- Špinar J, Vítovec J, et al. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada, 2003:364.
- Gřiva M, Loučka M, Šťastný J. Palliative care in cardiology, *Cor Vasa* 2015;1:e39–e44.
- Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Srdeční selhání. In: Tábořský M, Kautzner J, Linhart A. et al. Kardiologie. Praha: Mladá fronta a.s., 2017:723–749.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1:4–25.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J, et al. Srdeční selhání. In: Tábořský M, et al. 90 let české kardiologie. Praha: Mladá fronta a.s., 2019:224–231.
- Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, et al. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J* 2002;23:1867–1876.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342–1433.
- Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, et al. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:121–134.
- Lazárová M. Systém péče o pacienty s chronickým srdečním selháním. In: Tábořský M, et al. Novinky v kardiologii 2019. Praha: Mladá fronta a.s., 2019:294–307.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442–463.
- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:391–403.
- Špinar J, Vítovec J. Léčba chronického srdečního selhání v ambulantní praxi. In: Tábořský M, et al. Kardiologie pro interní praxi. Praha: Mladá fronta a.s., 2014:134–151.
- Sohn A, Speier W, Lan E, et al. Assessment of Heart Failure Patients' Interest in Mobile HealthApps for Self-Care: Survey Study. *JMIR Cardio* 2019;3:e14332.
- Gingele AJ, Ramaekers B, Brunner-La Rocca HP, et al. Effects of tailored telemonitoring on functional status and health-related quality of life in patients with heart failure. *Neth Heart J* 2019;27:565–574.
- Špinar J, Špinarová L, Málek F, et al. Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné. Zpráva ze setkání expertů Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – 2019. *Cor Vasa* 2019;61:e617–e622.
- Ahmeti A, Henein MY, Ibrahim P, et al. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFrEF and not in HFpEF. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:268.
- Antonicelli R, Spazzafumo L, Scalvini S, et al. Exercise: a “new drug” for elderly patients with chronic heart failure. *Aging (Albany NY)* 2016;8:860–872.
- Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019;23:1–98.
- Skalická H, Karel I. Význam rehabilitace pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. In: Tábořský M, et al. Kardiologie pro interní praxi. Praha: Mladá fronta a.s., 2014:257–279.
- Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. The Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:331–341.
- Chan HYL, Yu DSF, Leung DYP, et al. Quality of life and palliative care needs of elderly patients with advanced heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:420–424.
- Nguyen Q, Wang K, Nikhanj A, et al. Screening and Initiating Supportive Care in Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:151:1–8.
- Hooker SA, Ross K, Masters KS, et al. Denver Spirited Heart: Mixed Methods Pilot Study of a Psychospiritual Intervention for Heart Failure Patients. *J Cardiovasc Nurs* 2017;32:226–235.
- Gřiva M, Kabelka L, Vítovec J. Paliativní péče u pacientů žijících se srdečním selháním. Souhrn dokumentu. *Cor Vasa* 2020;62:64–69.
- Šťastný J. Pokročilá fáze kardiovaskulárních onemocnění. In: Gřiva M, et al. Paliativní péče v kardiologii. Racionální přístup u pacientů v pokročilé fázi kardiologických onemocnění. Praha: Triton, 2018:36–43.

Možnosti PET/CT v neperfuzní kardiologii

(The Role of PET/CT in Non-perfusion Cardiology)

David Zogala

Ústav nukleární medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 4. 2020

Přijat: 4. 5. 2020

Dostupný online: 26. 11. 2020

Klíčová slova:

Kardiovaskulární záněty

PET

PET/CT

Pozitronová emisní tomografie

SOUHRN

Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií (PET/CT) je zobrazovací modalitou užívanou především v onkologické diagnostice. Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG). Vzhledem k nespecifické povaze své distribuce umožňuje užití i v diagnostice zánětu, kdy její zvýšená akumulace reflektuje nárůst metabolického obrátu v aktivovaných buněčných elementech zprostředkujících zánětlivou reakci. V neperfuzní kardiologické diagnostice se FDG PET/CT uplatňuje především při detekci zánětlivých postižení srdečních kompartmentů, popř. implantabilních materiálů. Vzácně může přispět při lokalizaci neoplastického postižení srdce. V přehledovém článku jsou prezentovány aktuální literární poznatky a zkušenosti z klinické praxe.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The positron emission tomography combined with computer tomography (PET/CT) is a well established imaging modality in the oncological practice. The most frequently used radiopharmaceutical is 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (FDG). Due to the unspecific nature of its biodistribution high uptake of FDG reflects also increased metabolic turnover in the cells mediating inflammatory reaction. The most important role of FDG PET/CT in cardiac non-perfusion imaging is in the detection of the inflammation of the heart compartments, ev. implantable devices. The neoplastic diseases of the heart represent another (less frequent) possible role for PET imaging. A review of literature and clinical experiences are presented in this review article.

Keywords:

Cardiovascular inflammation

PET

PET/CT

Positron emission tomography

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací modalitou nukleární medicíny (NM), při které dochází k převodu β⁺ záření emitovaného radiofarmakem (RF) aplikovaným pacientovi na obrazovou informaci.

RF pro PET se obvykle skládá ze dvou komponent – radioaktivní složky, kterou je zářič s β⁺ přeměnou (nejčastěji ¹⁸F, ⁶⁸Ga), který slouží jako signální molekula a z neradioaktivní, tzv. vazebné molekuly (např. D-glukóza nebo analoga oktreotidu), která určuje distribuci RF v organismu. Intenzita zachyceného a zobrazeného ionizačního záření signální molekuly (β⁺ zářiče) pak reflektuje lokalitu, distribuci a koncentraci molekuly vazebné.

V současnosti je PET používána prakticky výhradně jako součást hybridních systémů v kombinaci s výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), tedy jako PET/CT, popř. PET/MR, a proto bude v dalším textu zkratka

PET používána ve smyslu PET jako součást hybridního přístroje, bez určení druhé modality. Integrace a přesná registrace s radiologickými metodami, dosažená při snímání v jedné době, přináší tři základní výhody: zpřesnění anatomické lokalizace, strukturální informace, dále možnost tzv. korekce na zeslabení signálu PET (zlepšuje kvalitu PET obrazu.)

PET je nejintenzivněji využívána v onkologické diagnostice. Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG). Vzhledem k nespecifické povaze své distribuce umožňuje užití i v diagnostice zánětu, kdy její zvýšená akumulace reflektuje nárůst metabolického obrátu v aktivovaných buněčných elementech zprostředkujících zánětlivou reakci.

V rámci neperfuzní kardiologie je PET využívána nejčastěji k detekci zánětů srdce a cév (např. infekční endokarditidy, myokarditid, vaskulitid a dalších klinických jednotek), méně často pak u relativně vzácného srdečního postižení neoplastickými procesy.

Adresa pro korespondenci: MUDr. David Zogala, Ústav nukleární medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 5, 128 08 Praha 2, e-mail: david.zogala@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.036

Přes výrazný technologický vývoj zůstává diagnostika zánětů srdce a cév v řadě případů výzvou. Epidemiologicky se jedná o relativně vzácné klinické jednotky, dopad na osud nemocného mají však zásadní, nezřídka letální. Oproti historii dochází v rozvinutém světě ke změně predisponujících etiologických faktorů a fenotypu chorob. Díky důsledné antibiotické léčbě ubývá incidence poststreptokokových revmatických následků. Naopak pozorujeme delší přežívání populace, na němž se mj. podílí i kardiochirurgická a endovaskulární protetiky a implantabilní elektronické podpůrné systémy oběhu. Přibývá tak pacientů s trvalou přítomností cizorodého materiálu v těle, které jsou pro zachycení a rozvoj kolonií patogenů, potažmo infekčního zánětu jedním z predisponujících faktorů. Specifickou rizikovou skupinou s narůstajícím podílem v populaci jsou intravenózní narkomani a imunosuprimovaní jedinci.¹

Klinické a laboratorní projevy kardiovaskulárních zánětů bývají nespecifické. Konvenční zobrazování může být limitováno velikostí zánětlivých lézí a diskrétními anatomickými projevy zánětu, zejména v situacích chronických low-grade infekcí. Přitom přesná lokalizační diagnostika výrazně ovlivňuje přežití pacienta, umožňuje např. volit cílený chirurgický výkon.²

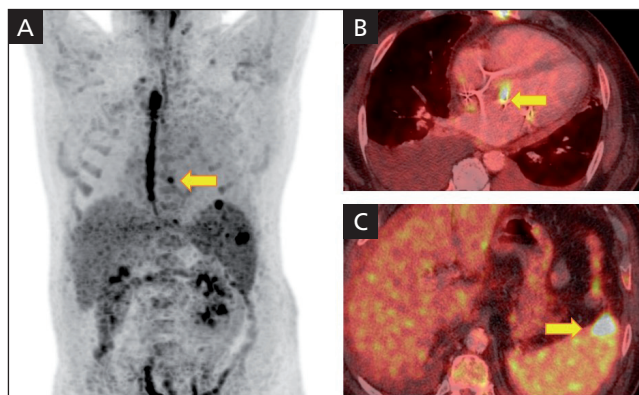
Funkční zobrazení zánětem indukovaného hypermetabolismu pomocí FDG PET umožňuje zobrazit infekční i aseptické zánětlivé pochody v situacích frustrujícího nálezu morfologických zobrazovacích metod a zejména při komplexní interpretaci může podstatně zvýšit jejich diagnostickou přesnost. Stalo se tak již etablovanou modalitou pro řadu klinických jednotek. Výhodou je i možnost detekovat i jiné zdroje zánětu či febrilií.³⁻⁵

Práce přehledově zpracovává současný stav problematiky použití FDG PET v neperfuzní kardiologické diagnostice dle literárních poznatků a zkušeností z klinické praxe. Veškerá použitá obrazová dokumentace je z archivu pracoviště autora.

Infekční endokarditida

Infekční endokarditida (IE) je zánět endokardu, nejčastěji v oblasti srdeční chlopně. Vzácněji může být postižen i endokard nástěnný či přidružená cizí tělesa (např. elektrody stimulačního systému). Podle typu postižené chlopně se dělí na IE nativní chlopně (NVE) a IE chlopně protetické (PVE). PVE se pak rozděluje podle časového průběhu na IE časnou (do jednoho roku po implantaci chlopně) a IE pozdní. Zvláště se vyčleňuje IE postihující i.v. narkomany. Dále je charakterizována lokalizací, vyvolávajícím agens a epidemiologií (nozokomiální versus komunitní). Průměrná incidence IE se udává 1,9–6,2 případu na 100 000 obyvatel ročně (může být vyšší v rizikových populacích). Mortalita může dosahovat až 40 % u stafylokokových infekcí a až 80 % u mykotických.⁶

Konvenční diagnostika IE je založena na kombinaci klinických příznaků, laboratorních nálezů a nálezů echokardiografie (preferenčně transezofageální) skórovanych podle Duke kritérií, resp. jejich poslední modifikace v příslušném evropském doporučení několika odborných společností.^{3,7,8} IE je pak zhodnocena jako „definitivní“, „vyloučená“, popř. „možná/vyloučená, ale s trvající vysokou



Obr. 1 – Infekční endokarditida biologické mitrální náhrady: (A) Hyperaktivita náhrady (šipka), emboly ve slezině, aktivita sternotomie, (B) hyperaktivity v oblasti protězy, (C) septický embolus ve slezině

suspekci“. Radionuklidové zobrazování bylo do diagnostického algoritmu zařazeno v roce 2015 na základě evidence ukazující, že přesnost Duke kritérií pro IE se může po jeho implementaci zvýšit zejména v kategorii „možná IE“ u pacientů s chlopenní náhradou.⁹⁻¹¹ V aktuální verzi doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC)³ je tedy k dalšímu potvrzení „možné“ diagnózy PVE doporučeno mj. provést FDG PET/CT (je-li odstup od implantace chlopenní náhrady delší než tři měsíce – arbitrární hodnota, k omezení vlivu interferujících fyziologických pooperačních změn) nebo SPECT/CT se značenými leukocyty (WBC). U NVE může být FDG PET indikováno k průkazu septických embolizací (výhoda celotělového vyšetření). Ke zvážení je použití radionuklidových zobrazovacích metod při podezření na infekci implantabilních elektronických stimulačních systémů, síla důkazu je však nižší (IIb, C). Příklad nálezu u pacienta s IE je patrný na obrázku 1.

Pro úspěšné zobrazení zánětlivé léze (nejčastěji vegetace na chlopenním aparátu, projevující se jako hypermetabolický fokus) je nutná specifická úprava metodiky s dosažením přesmyknutí metabolismu myokardu do stavu, kdy je hlavním zdrojem energie β -oxidace volných mastných kyselin a jsou potlačeny glykolytické děje, takže nedochází ke zvýšené akumulaci FDG v myokardu. Ta jinak vytváří v oblasti srdce výrazně zvýšené pozadí, které může zánětlivé ložisko maskovat, popř. imitovat. K dosažení suprese fyziologické akumulace FDG v myokardu se používají tři postupy, které mají za účel především navýšit nabídku cirkulujících volných mastných kyselin a redukovat inzulinemii:

- protrahované lačnění,
- dieta s redukcí sacharidů a zvýšeným obsahem tuků a proteinů v den předcházející vyšetření, ev. doplněná o suplementaci doplňkem s vysokým obsahem tuků bezprostředně před vyšetřením,
- intravenózní aplikace nefrakcionovaného heparinu (stimuluje lipoproteinovou lipázu).¹²⁻¹⁴

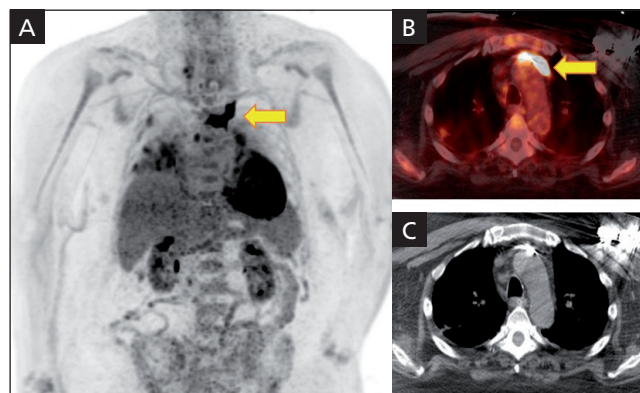
Komplexní přehledová práce autorů Osborne a spol. ukázala, že nejlepších výsledků se dosahuje kombinací výše uvedených možností, není vhodné opatření nasazovat izolovaně. Doporučeným postupem je v období předcházejícím vyšetření restrikce sacharidů, podání alespoň dvou jídel s vysokým obsahem tuků a lačnění min. čtyři

hodiny před vyšetřením. Alternativou je v den před vyšetřením podat poslední jídlo s vysokým obsahem tuků, minimalizací příjmu sacharidů, lačnění přes noc do vyšetření a i.v. aplikace nefrakcionovaného heparinu.¹³ Aktuální doporučení Evropské asociace nukleární medicíny cituje doporučení americké Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, doporučena je po dobu 12–24 hodin restrikce sacharidů a dieta s vysokým obsahem tuků, lačnění 12–18 hodin a/nebo intravenózní podání nefrakcionovaného heparinu v dávce 15–50 IU/kg 15 minut před aplikací FDG.^{14,15} Takto by centrum mělo optimální suprese fyziologické akumulace v myokardu dosáhnout v minimálně 80 % případů. Spolupráce PET centra a indikujícího klinika v oblasti edukace a přípravy pacienta je pro dosažení optimální obrazové kvality a diagnostické jistoty klíčová.

FDG PET/CT v přehledovém článku autorů Gomes a spol. pro diagnózu PVE vykázalo senzitivitu 73–100 %, specificitu 71–100 %, pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 50–100 % a negativní prediktivní hodnotu 50–100 %. Pokud byl abnormální nález na FDG PET/CT přidán jako součást modifikace Duke kritérií, jejich senzitivita stoupla z 52–70 % na 91–97 %.¹⁶ Další zpřesnění diagnostiky umožňuje provedení CT části vyšetření v režimu CT angiografie (arteriální fáze podání kontrastní látky umožňuje detailnější posouzení srdečních struktur, detekci leaku, perivalvulárního abscesu apod.).^{17,18}

Naopak dostupná data převážně ukazují nedostatečnou diagnostickou přesnost FDG PET/CT v diagnostice NVE.^{16,19} Celková senzitivita v metaanalýze autorů Cantoni a spol. byla 71 %.¹⁹ Limitací pro detekovatelnost jsou zřejmě malé rozměry zánětlivých vegetací a větší vliv pohybových artefaktů u vegetací na listech chlopně.¹⁴ Jak již bylo zmíněno výše, v této situaci může FDG PET/CT spíše než k primární diagnóze NVE přispět k detekci septické embolizace,^{3,14,20} která může mít zásadní dopad na léčbu a je zahrnuta mezi „minor“ modifikovaná Duke kritéria. Recentní práce autorů Abikhzer a spol. na skupině 54 pacientů s NVE prokázala pro FDG PET/CT senzitivitu 68 % a specificitu 100 %. Výsledky byly lepší než pro samostatné užití Duke kritérií, naopak začlenění PET jako „major“ kritéria přesnost Duke kritérií zvýšilo.²¹ Je tedy možné, že se role FDG PET u NVE bude dále vyvíjet.

Různorodost vzorců distribuce akumulace v oblasti srdce, ev. důsledcích kardiokirurgických zákroků vyžaduje komplexní mezioborovou orientaci v problematice, znalost fyziologických artefaktů a možných zdrojů falešné positivity. Za obvyklé diagnostické kritérium pro potvrzení IE se považuje fokální výrazně zvýšená akumulace. Je však nutno především odlišit varianty způsobené nedostatečnou supresí kardiálního sacharidového metabolismu (aktivita v papilárním svalu, akumulace v oblasti bazálního prstence srdce) a pooperační aseptické reakce na cizorodý materiál. Difúzně mírně zvýšená akumulace může v oblasti chlopně perzistovat dlouhodobě, výraznější fokální aktivita bývá pozorována v podpůrném aparátu chlopnenních náhrad, v tzv. strutech. Velmi intenzivní, často však symetrickou aktivitu vyvolává použití chirurgických tkáňových lepidel, která se užívají k zajištění sutury a indukují sterilní zánět. Vzácnější variantou může být aktivní organizující se trombus či srdeční neoplazie.^{14,22,23} Pro správnou interpretaci je nenahraditelné komplexní



Obr. 2 – Infekční endokarditida elektrody implantabilního defibrilátoru: fokální hyperaktivita v oblasti průběhu elektrody (šipky). (A) MIP, (B) axiální fúze PET/CT, (C) CT. CT – výpočetní tomografie; MIP – maximum intensity projection; PET/CT – pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií.

posouzení nálezu v kontextu všech ostatních klinických informací, evropská doporučení akcentují multidisciplinární management pacientů s IE v rámci tzv. endocarditis team.³

Aktualizace doporučení ESC přinesla pro diagnostiku IE také posílení role WBC, zejména s použitím technologie SPECT/CT.³ Oproti FDG PET/CT je její výhodou vyšší specificita a menší možnost ovlivnění nálezu výše popsanými artefakty, včetně pooperačních změn. Dosahuje však nižší senzitivity (limitace nižším fyzikálním rozlišením konvenční scintigrafie), oproti PET/CT je logisticky náročnější.^{10,11}

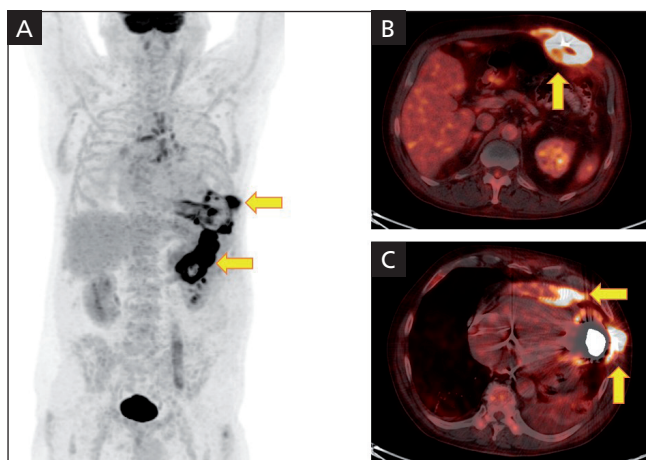
Záněty elektronických stimulačních implantabilních systémů

V populaci přibývá pacientů s implantovanými elektronickými systémy podpory oběhu – implantabilními kardiostimulátory (KS) a kardiovertery-defibrilátory (ICD). I ty představují cizorodý materiál s možností infekce a zánětlivého poškození. Rozlišují se infekce vlastního stimulatoru a jeho kapsy od infekcí elektrod. Senzitivita FDG PET/CT se pro detekci IE v oblasti KS či ICD pohybuje v dostupných metaanalýzách v rozmezí 80–89 %, specificita 86–100 %. Vyšší hodnoty jsou pozorovány v oblasti stimulatoru/kapsy (93–96 % a 97–98 %) než pro detekci IE v oblasti elektrod (65–76 % a 83–88 %).^{14,16,19,24,25} Důvodem je zřejmě opět možný menší rozměr lézí na vodičích, které tak mohou být pod prostorovým detekčním prahem PET/CT systému.

Jak zmíněno výše, FDG PET lze dle aktuálních doporučení považovat pro diagnózu zánětu KS/ICD za možnost volby s relativně nižší silou důkazů než pro PVE. Příklad nálezu u pacienta s IE stimulační elektrody je zachycen na obrázku 2.

Záněty podpůrných oběhových systémů

Se zvyšujícím se průměrným věkem dožití v populaci narůstá kardiologické morbidita a přibývá pacientů s preterminální či terminální fází srdečního selhání. Práci selhávající levé komory lze nahradit nitrohruďní implantací



Obr. 3 – Infekce LVAD: (A) infekce vodiče a lůžka LVAD (šipky), (B) infekční tekutinová kolekce v okolí vodiče LVAD (šipka), (C) infekce lůžka LVAD (vertikální šipka) a trubice (horizontální šipka). LVAD – levostranná mechanická srdeční podpora.

levostranné mechanické srdeční podpory (left ventricular assist device, LVAD). Jedná se o čerpadlo napojené na levou komoru a aortu, napájené externím zdrojem perkutánně zavedeným vodičem, které přečerpává krev a kompenzuje ztrátu funkce levé komory. Používá se jako přemostující řešení do orgánové transplantace srdce, popř. jako řešení definitivní, pokud není transplantace možná.

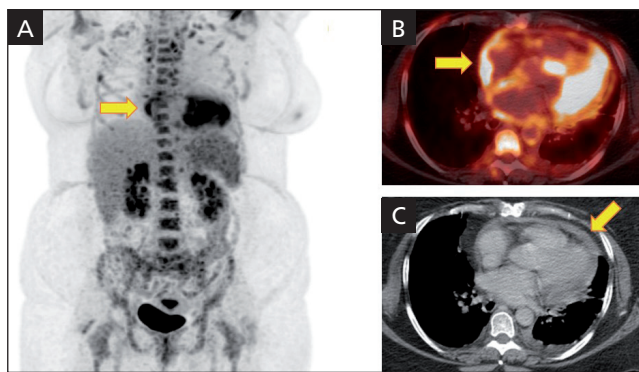
Závažnou komplikací LVAD je, stejně jako u každého tělesa z cizího materiálu, infekce. Infikovat se může podkoží v místě vstupu vodiče, průběh vodiče i vlastní čerpadlo (obr. 3). Spolehlivá diagnóza a lokalizace zánětu výrazně ovlivňuje volbu terapeutického postupu (konzervativní antibiotická léčba vs. chirurgická výměna podpůrného systému). FDG PET/CT vykazuje pro detekci zánětlivých komplikací LVAD celkovou senzitivitu 92 % a specifitu 83 %.²⁶ Metoda dokáže odlišit lokalizaci jednotlivých částí LVAD, umožňuje detekci jiného zdroje zánětu a až v 85 % případů mění terapeutický management.²⁷

Perikarditidy

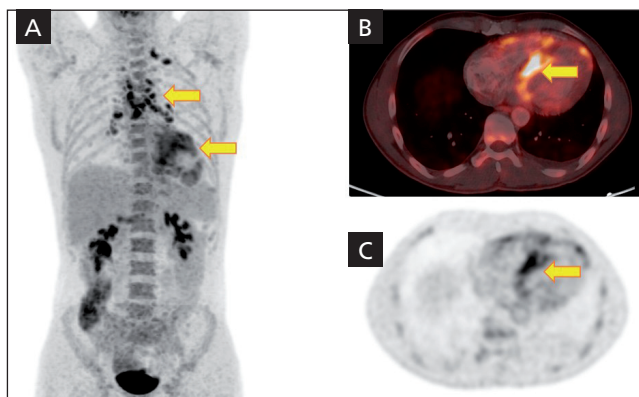
Záněty perikardu mohou mít různé spektrum projevů a etiologií – od obvykle benigního průběhu akutní virové perikarditidy po závažné a život ohrožující bakteriální či tuberkulózní perikarditidy spojené s konstrikcí a taponádou srdeční. Diagnostika je opět multifaktoriální, důležitou roli hraje echokardiografie, která umožňuje citlivou detekci přítomnosti perikardiálního výpotku či strukturálních změn perikardu, méně přesná je však v odlišení zánětlivých dějů. Vysokou senzitivitu vykazuje MR.

Objem literatury objektivizující přínos FDG PET v léčbě chorob perikardu je poměrně malý. Zvýšená akumulace FDG v perikardu může přispět k diagnóze perikarditidy, navigovat místo biopsie, detekovat septickou embolizaci (popř. primární zánětlivý fokus). Může přinést prognostickou informaci o potenciálním efektu systémové protizánětlivé léčby u konstriktivní perikarditidy. Velmi účinnou modalitou je při detekci tuberkulózní perikarditidy, kdy

přináší informaci o postižení dalších orgánů, především plic a uzlin. FDG PET je přínosná při posouzení možné maligní infiltrace perikardu u nádorových onemocnění, dále při diferenciální diagnostice perikardiálního výpotku nejasné etiologie.^{28,29} Příklad nálezu u infekční perikarditidy přináší obrázek 4. I pro procesy perikardu je vhodná supresní dietní příprava (k odlišení ev. postižení myokardu či viscerálního listu perikardu).



Obr. 4 – Infekční perikarditida: (A) MIP s hyperaktivitou v oblasti perikardu (šipka), (B) nehomogenně zvýšená akumulace v oblasti perikardu s fokálními maximy (šipka), suboptimální suprese fyziologické aktivity myokardu, (C) CT nález – perikardiální výpotek (šipka). CT – výpočetní tomografie; MIP – maximum intensity projection.



Obr. 5 – Histologicky verifikovaná velkobuněčná myokarditida u mladého sportovce: (A) postižení srdce a lymfadenopatie (šipky), (B, C) maximum postižení v oblasti septa komor (šipka)

Myokarditidy

Zánětlivé postižení myokardu může mít řadu infekčních i aseptických příčin. Definitivní diagnózu určuje histopatologické vyšetření, které však často vykazuje falešnou negativitu. Zisk reprezentativního bioptického vzorku je v oblasti srdce dále zatížen periprocedurálním rizikem závažných komplikací (perforace stěny, pneumotorax). V neinvazivní diagnostice myokarditidy je metodou volby MR, která umožňuje detekovat různé projevy zánětlivé aktivity (např. T2 vážené sekvence prokazují edém, T1 vážené sekvence a pozdní syčení gadoliniovým kontrastem fibrózu, lze zobrazit i sekundární známky zánětu jako perikardiální výpotek či poruchy funkce). Senzitivita srdeční MR pro de-

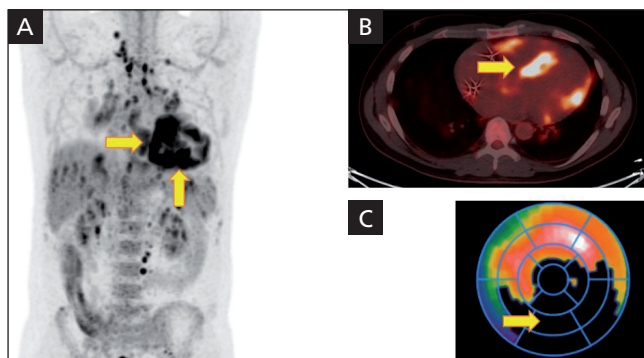
tekci myokarditidy se pohybuje mezi 40–80 %, může být limitována při odlišení akutního a chronického zánětu.^{29–32} Právě v této indikaci může být přínosná metabolická informace z FDG PET, ideálně ze systému PET/MR. Akutní zánět obvykle vykazuje zvýšenou akumulaci FDG (obr. 5). Dále může FDG PET detekovat zánět v časném stadiu, kdy ještě morfologické známky na MR vyjádřeny nejsou.^{29,31,32} Klíčové je opět dosažení suprese fyziologické akumulace FDG v myokardu.

Srdeční sarkoidóza

Sarkoidóza je systémové onemocnění charakterizované tvorbou ložisek granulomatózního zánětu. Predilekčně postihuje plicе a lymfatické uzliny, může však postihnout jakýkoliv orgán. Srdeční postižení se sarkoidózou, zodpovídá však až za 25 % úmrtí. Autoptické studie srdeční postižení detekují u 20–50 % pacientů.³³

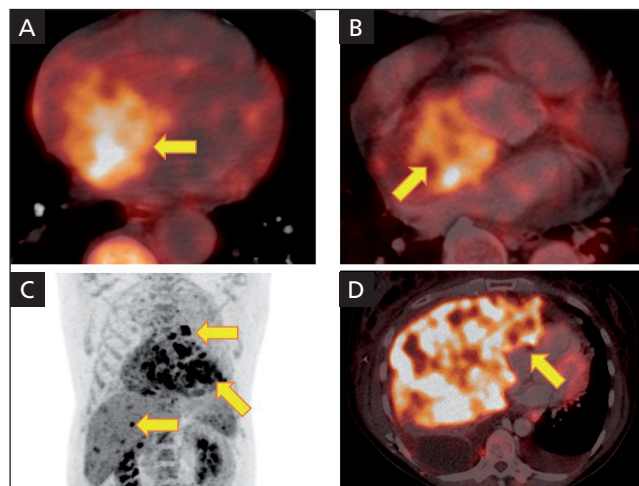
Senzitivita FDG PET pro detekci ložisek aktivní sarkoidózy je obecně vysoká (až 97 % pro uzlinové postižení), může pomoci s navigací biopsie, upřesnit rozsah choroby či sloužit jako prognostický marker.³⁴

Pro detekci srdečního postižení sarkoidózou platí u FDG PET podobné předpoklady jako u průkazu myokarditid. Je nutné dosažení dostatečné suprese



Obr. 6 – Systémová sarkoidóza se srdečním postižením: ložiskové hyperaktivity v srdci, uzlinách, játrech, slezině, plicích a kostní dřevě. (A) MIP u postižení srdce, nejvíce septa a spodní stěny (šipky), (B) typický nálezní ložiskového postižení septa (šipka), (C) klidový perfúzní scintigram s korelujícím perfúzním defektem v oblasti spodní stěny (typický obraz perfúzně-metabolického mismatch). MIP – maximum intensity projection.

metabolismu FDG v myokardu převodem na β -oxidaci volných mastných kyselin. Nejčastěji bývá postiženo mezikomorové septum, za diagnostický se považuje záhyt fokálních hyperaktivit. Při pozitivitě je vyšetření pro další zpřesnění nálezu možné doplnit klidovou perfúzní scintigrafií (ev. PET) myokardu, v lézích sarkoidózy by měla být intenzita akumulace perfúzních radiofarmak snižena (metabolicko-perfúzní mismatch) – příklad nálezů na obrázku 6. Celková senzitivita FDG PET pro detekci srdeční sarkoidózy byla v metaanalýze z roku 2018 89 % a specifita 78 %.³⁵ Představuje tak možnou alternativu MR, např. v případě přítomnosti kontraindikace k jejímu provedení.



Obr. 7 – FDG-avidní nádorové léze srdce: (A) myxom pravé síně, (B) regresivně změněná lipomatózní hypertrofie interatriálního septa, (C) pokročilý angiosarkom srdce (šikmá šipka) s metastázami jater a uzlin (horizontální šipky), (D) infiltrace pravostranných srdečních oddílů rozsáhlým primárním mediastinálním B lymfomem

Nádory srdce

Primární tumory srdce jsou vzácnou klinickou jednotkou, většinu (75 %) tvoří benigní nádory, z nichž se přibližně v polovině případů jedná o myxomy. Dále se mohou vyskytovat pseudotumory typu organizujících se trombů, vegetací či lipomatózní hypertrofie septa. Primární maligní tumory tvoří přibližně 25 % všech srdečních nádorů, nejčastěji se jedná o angiosarkom a rhabdomyosarkom s potenciálem agresivního, invazivního průběhu nemoci. Sekundární metastatické postižení neoplastickým procesem jiného origa je výrazně častější (v autoptických studiích se frekvence metastatického postižení srdce udává v 2,9–8,4 % případů). Mezi nádory do srdce nejčastěji metastazující patří tumory plic, prsu, ledvin, maligní melanom a lymfomy. Prognóza srdečních nádorů je nepříznivá, terapeutické možnosti jsou zejména v případě primárních maligních nádorů omezené. Dosažení kompletní chirurgické resekce je základem, vzhledem k lokalitě však obtížně dosažitelným. Lokality také limituje možnosti radio-terapie a nízká prevalence těchto nádorů vede k nedostatečnému penzu zkušeností s chemoterapií.³⁶

V zobrazovací diagnostice srdečních nádorů se primárně uplatňuje echokardiografie, popř. MR. Role FDG PET u srdečních nádorů je díky nízkému výskytu literárně popsána především na úrovni kazuistických sdělení. Přínos může mít v charakterizaci primárních expanzí srdce (odlišení maligních lézí od benigních), při stanovení rozsahu postižení, při detekci vzdálených metastáz, ev. k monitoringu efektu léčby.

Relevantní systematické studie analyzující FDG PET/CT jsou aktuálně dostupné dvě, na spíše menších pacientských skupinách. Rahbar a spol. prokázali u 24 pacientů schopnost PET odlišit na základě intenzity akumulace FDG maligní léze srdce od benigních se senzitivitou 100 % a specifitou 86 %.³⁷ Nedávná práce autorů Qin a spol. u 64 pacientů prokázala pro odlišení maligních nádorů pro samostatnou FDG PET senzitivitu 92 % a specifitu 89 %, při integrativním hodnocení PET/CT senzitivitu 95 % a specifitu 89 %.³⁸

Pilotní analýza PET/MR u 20 pacientů se srdečními nádory dokumentovala pro PET v odlišení maligních ložisek senzitivitu 100 % a specifitu 92 %, komplexní hodnocení samostatné MR části vyšetření dosáhlo shodných výsledků. Integrativní analýza PET a MR parametrů dosáhla senzitivity i specifity 100 %.³⁹

Přesto, že primární charakterizace ložisek srdce pomocí FDG PET z dosavadních limitovaných zkušeností dosahuje relativně vysoké úspěšnosti, není s jistotou validováno, zda podle jeho výsledku definovat léčebný postup (např. upustit od chirurgického výkonu u FDG-neavidní léze). Hlavním klinickým přínosem FDG PET u srdečních tumorů je, stejně jako u ostatních malignit, detekce metastáz. Příklady FDG PET/CT nálezů tumorózních lézí srdce jsou prezentovány na obrázku 7 – je právě patrné, že i benigní léze mohou vykazovat vysokou akumulaci FDG (myxom na obrázku 7A, zánětlivě změněná lipomatózní hypertrofie interatriálního septa⁴⁰ na obrázku 7B).

Závěr

Hlavní role FDG PET/CT v neperfuční kardiologii je v detekci zánětlivých a vzácněji neoplastických procesů srdce. Lze očekávat nárůst jeho významu s dalším technologickým rozvojem přístrojů spojeným se zlepšováním obrazové kvality, ev. s příchodem nových, specifitějších radiofarmak. Pravděpodobně poroste i význam PET/MR.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor vylučuje střet zájmů.

Financování

Vznik článku nebyl finančně podporován žádným privátním ani akademickým subjektem.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Ilustrativní obrazová dokumentace je ve všech případech z archivu klinické praxe autora, plně anonymizována a vylučuje identifikaci pacientů. Práce neobsahuje pasáže problematické z etického hlediska.

Literatura

- Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;7:879–885.
- Spacek M, Belohlavek O, Votruba J, et al. Diagnostics of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;5:850–858.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;44:3075–3128.
- Slart RH. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;7:1250–1269.
- Sethi I, Baum YS, Grady EE. Current Status of Molecular Imaging of Infection: A Primer. *AJR Am J Roentgenol* 2019;2:300–308.
- Beneš J, Gregor P, Mokráček A. Infekční endokarditida. Doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor Vasa* 2007;49:106–120.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;3:200–209.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;4:633–638.
- Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013;23:2374–2382.
- Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med* 2014;12:1980–1985.
- Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012;8:1235–1243.
- Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR Am J Roentgenol* 2008;2:151–156.
- Osborne MT, Hulten EA, Murthy VL, et al. Patient preparation for cardiac fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of inflammation. *J Nucl Cardiol* 2017;1:86–99.
- Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;10:1795–1815.
- Dorbala S, Di Carli MF, Delbeke D, et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2013;8:1485–1507.
- Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e1–e14.
- Pizzi MN, Roque A, Fernandez-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015;12:1113–1126.
- Pizzi MN, Roque A, Cuellar-Calabria H, et al. (18F)-FDG-PET/CTA of Prosthetic Cardiac Valves and Valve-Tube Grafts: Infective Versus Inflammatory Patterns. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;10:1224–1227.
- Cantoni V, Sollini M, Green R, et al. Comprehensive meta-analysis on [18F] FDG PET/CT and radiolabelled leukocyte SPECT-SPECT/CT imaging in infectious endocarditis and cardiovascular implantable electronic device infections. *Clinical and Translational Imaging* 2018;1:3–18.
- Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18F)-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;6:1189–1197.
- Abikhzer G, Martineau P, Gregoire J, et al. [(18F)FDG-PET CT for the evaluation of native valve endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2020 Mar 16. doi: 10.1007/s12350-020-02092-6. Epub ahead of print. PMID: 32180137.
- Maurer AH, Burshteyn M, Adler LP, et al. How to differentiate benign versus malignant cardiac and paracardiac 18F FDG uptake at oncologic PET/CT. *Radiographics* 2011;5:1287–1305.
- Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, et al. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;12:1462–1465.
- Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* 2019;3:922–935.
- Juneau D, Golfam M, Hazra S, et al. Molecular Imaging for the diagnosis of infective endocarditis: A systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018:183–188.

26. Tam MC, Patel VN, Weinberg RL, et al. Diagnostic Accuracy of FDG PET/CT in Suspected LVAD Infections: A Case Series, Systematic Review, and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1191–1202.
27. Dell'Aquila AM, Mastrobuoni S, Alles S, et al. Contributory Role of Fluorine 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis and Clinical Management of Infections in Patients Supported With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Ann Thorac Surg* 2016;1:87–94.
28. Kim MS, Kim EK, Choi JY, et al. Clinical Utility of [(18)F]FDG-PET/CT in Pericardial Disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;9:107–113.
29. Lawal I, Sathegke M. F-18 FDG PET/CT imaging of cardiac and vascular inflammation and infection. *Br Med Bull* 2016;1:55–74.
30. Grani C, Eichhorn C, Biere L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;16:1964–1976.
31. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol* 2018;10:4086–4101.
32. Rischpler C, Woodard PK. PET/MR Imaging in Cardiovascular Imaging. *PET Clin* 2019;2:233–244.
33. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of (18)F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Med* 2017;8:1341–1353.
34. Piekarski E, Benali K, Rouzet F. Nuclear Imaging in Sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 2018;3:246–260.
35. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2019 Jan 2. doi: 10.1007/s12350-018-01582-y. Epub ahead of print. PMID: 30603894.
36. Saponara M, Ambrosini V, Nannini M, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging in cardiac tumors: illustrative clinical cases and review of the literature. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918793569.
37. Rahbar K, Seifarth H, Schafers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;6:856–863.
38. Qin C, Shao F, Hu F, et al. (18)F-FDG PET/CT in diagnostic and prognostic evaluation of patients with cardiac masses: a retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;5:1083–1093.
39. Nensa F, Tezgah E, Poeppel TD, et al. Integrated 18F-FDG PET/MR imaging in the assessment of cardiac masses: a pilot study. *J Nucl Med* 2015;2:255–260.
40. Rob D, Kuchynka P, Palecek T, et al. A rare case of regressively changed lipomatous hypertrophy of the interatrial septum presenting with anemia and recurrent fever. *Cardiovasc Pathol* 2016;2:161–164.

Možnosti PET/CT v angiologii

(The Role of PET/CT in Angiology)

David Zogala

Ústav nukleární medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 4. 2020

Přijat: 4. 5. 2020

Dostupný online: 27. 11. 2020

Klíčová slova:

Kardiovaskulární záněty

PET

PET/CT

Pozitronová emisní tomografie

SOUHRN

Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií (PET/CT) je zobrazovací modalitou užívanou především v onkologické diagnostice. Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG). Vzhledem k nespecifické povaze své distribuce umožňuje užití i v diagnostice zánětu, kdy její zvýšená akumulace reflektuje nárůst metabolického obrátu v aktivovaných buněčných elementech zprostředkujících zánětlivou reakci. Průkaz zánětu je také hlavním uplatněním metody v diagnostice cévních chorob. Stala se zavedenou diagnostickou modalitou pro vaskulitidy, infekce cévních náhrad, detekci zánětlivého aneurysmatu. Prognostický význam může mít při hodnocení zánětlivé aktivity (vulnerability) aterosklerotických plátů. Vzácněji se uplatňuje v diagnostice cévních nádorů. V přehledovém článku prezentujeme aktuální literární poznatky a zkušenosti z klinické praxe.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The positron emission tomography combined with computer tomography (PET/CT) is a well established imaging modality in the oncological practice. The most frequently used radiopharmaceutical is 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (FDG). Due to the unspecific nature of its biodistribution high uptake of FDG reflects also increased metabolic turnover in the cells mediating inflammatory reaction. The most important role of FDG PET/CT in vascular imaging is in the detection of infection/inflammation. It is used mainly in the diagnosis of vasculitis, vascular graft infection, and inflammatory aneurysm and rarely in the diagnosis of vascular tumors. It can bring prognostic information in the evaluation of inflammatory activity (vulnerability) of atherosclerotic plaques. A review of literature and clinical experiences are presented in this review article.

Keywords:

Cardiovascular inflammation

PET

PET/CT

Positron emission tomography

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) kombinovaná dnes vždy s výpočetní tomografií (PET/CT), popř. s magnetickou rezonancí (PET/MR) je zobrazovací modalitou užívanou především v onkologické diagnostice. Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukóza (FDG). Vzhledem k nespecifické povaze distribuce umožňuje užití i v diagnostice zánětu, kdy její zvýšená akumulace reflektuje nárůst metabolického obrátu v aktivovaných buněčných elementech zprostředkujících zánětlivou reakci.

Kardiovaskulární záněty (např. infekční endokarditida, myokarditidy, vaskulitidy a další klinické jednotky)

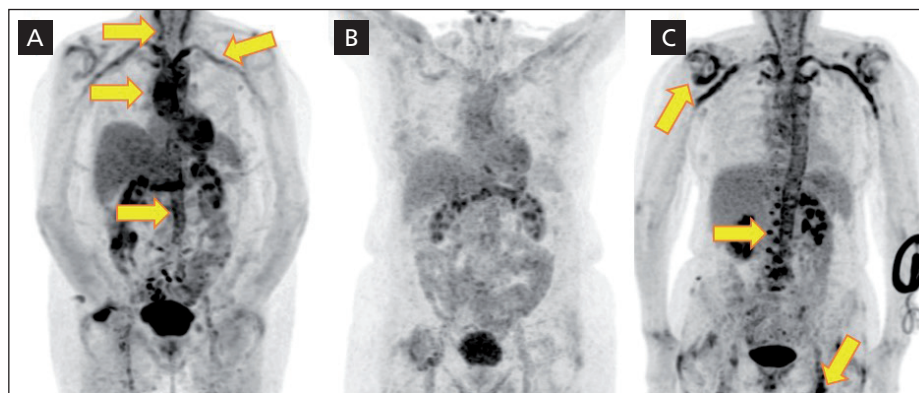
představují závažný medicínský problém. Jejich spolehlivá zobrazovací diagnostika je v řadě případů problematická a může mít zásadní vliv na osud pacienta.

V angiologii se PET stala zavedenou modalitou pro diagnózu vaskulitid, zánětů cévních náhrad a zánětlivého aneurysmatu. V zahraničních, převážně experimentálních studiích se využívá k hodnocení zánětlivé aktivity (vulnerability) aterosklerotických plátů. Vzácněji se může uplatnit při diagnostice cévních tumorů.

Práce přehledově zpracovává současný stav problematiky použití FDG PET v angiologické diagnostice dle literárních poznatků a zkušeností z klinické praxe. Veškerá použitá obrazová dokumentace je z archivu pracoviště autora.

Adresa pro korespondenci: MUDr. David Zogala, Ústav nukleární medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 5, 128 08 Praha 2, e-mail: david.zogala@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.037



Obr. 1 – Vaskulitida velkých cév: (A) difuzní postižení aorty, bilaterální a. subclavia, bilaterální a. carotis (šipky), (B) regrese nálezů u stejné pacientky po kortikoterapii, (C) velkobuněčná arteriitida s polymyalgia rheumatica – burzitida velkých kloubů a interspinálních burz páteře (šipky)

Vaskulitidy

Vyšetření FDG PET/CT je velmi užitečným nástrojem v diagnostice vaskulitid velkých cév (LVV), tedy velkobuněčné arteriitidy (GCA) a Takayasuovy arteriitidy (TA), jež v angiologii představují nejčastější indikace vyšetření.^{1,2} Pro diagnostiku vaskulitid cév středního a malého kalibru nebyl jednoznačný přínos prokázán, stejně jako pro Búrgerovu chorobu (thromboangiitis obliterans).³ Vlivem omezeného rozlišení nemusí být případná zvýšená akumulace ve stěně malé cévy zachycena, lze však detekovat známky orgánového postižení.⁴ U případů floridní LVV bývá na FDG PET/CT poměrně typický obraz difuzně či segmentárně výrazně zvýšené akumulace ve stěně aorty a velkých cév (obr. 1). Intenzita akumulace by pro diagnózu LVV měla být vizuálně minimálně stejná nebo vyšší, než je intenzita akumulace FDG ve zdravém parenchymu jater.¹

Tématem řady prací byl přínos semikvantitativního hodnocení pomocí absolutní hodnoty „standardized uptake value“ (SUV) ve formě nejvyšší měřené hodnoty v oblasti zájmu (SUVmax). Robustnější metodou je vyjádření intenzity akumulace pomocí „target-to-background ratio“ (poměr SUVmax v oblasti cévy k průměrnému SUV krevního poolu nebo jaterního parenchymu).⁵ V těchto studiích byly individuálně definovány prahové hodnoty zmíněných parametrů, jejichž použitím bylo dosaženo dobré diagnostické přesnosti.

Diagnostika LVV

FDG PET/CT umožňuje potvrdit suspektní LVV a určit rozsah postižení, zejména v situacích nespecifické vstupní symptomatiky či u biopticky negativních případů. Celková senzitivita a specifita v systematické metaanalýze autorů Soussan a spol. byla vyšší pro diagnózu GCA (90 % a 98 %) než pro TA (87 % a 73 %).² Nespecifická povaha radiofarmaka neumožňuje odlišení, o jakou nozologickou jednotku se v daném případě jedná. To je nutné zhodnotit pomocí klinických kritérií. Vzhledem k obdobným léčebným přístupům u těchto chorob to však nebývá klíčový faktor, který by zásadně modifikoval následný osud pacienta.

Zánětlivou aktivitu v oblasti temporální arterie při užití běžných nastavení FDG PET/CT obvykle neproazuje, izolované pozitivní případy byly publikovány při specifické úpravě metodiky (použití protokolu pro zobrazení moz-

ku).⁶ GCA bývá často asociována s polymyalgia rheumatica, která mívá na FDG PET/CT relativně dobře definovaný obraz (hyperakumulace v oblasti velkých kloubů, burzitidy – obr. 1C).⁷ Vedle GCA a TA lze FDG PET použít k detekci infekčních aortitid, zobrazovací charakteristiky však mohou být obdobné.⁸

V pilotní studii analyzující pro diagnózu LVV přínos PET/MR bylo při použití hybridního zobrazení detekováno postižení více cévních oblastí než při hodnocení každé metody zvlášť (větší rozsah postižení detekovala PET). Klinický dopad takto zpřesněného zobrazení je zatím nejasný.⁹

Prognóza LVV

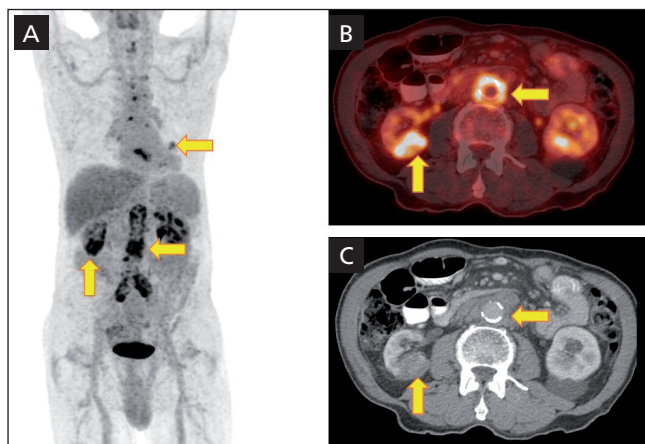
Ukazuje se, že s narůstající intenzitou akumulace FDG na preterapeutických scanech roste riziko komplikovaného průběhu LVV.¹⁰ U pacientů s GCA s výrazně zvýšenou akumulací FDG bylo prokázáno zvýšené riziko dilatace hrudní aorty, tedy možnost rozvoje aneurysmatu s potenciálními závažnými komplikacemi.¹¹

Detekce relapsu LVV

FDG PET/CT je možné užít k monitoringu efektu imunosupresivní léčby (obr. 1B). Pokles intenzity akumulace by měl být v zasažených cévách patrný po třech měsících imunosuprese, i přes léčbu může však zvýšená akumulace FDG perzistovat dlouhodobě.¹² Výchozí vyšetření lze bez ovlivnění výsledků léčbou provést do tří dnů od jejího zahájení.¹³ Je diskutabilní, zda PET/CT s otázkou efektu terapie provádět u pacientů, u kterých dojde k remisi s negativitou klinických a laboratorních známek aktivity nemoci, zda hodnota získané informace vyváží zvýšenou radiační zátěž. Negativní kontrolní vyšetření po léčbě však může posloužit jako reference v budoucnu, při změně klinického obrazu, kdy by bylo třeba vyloučit ev. relaps LVV. Rutinní opakování FDG PET/CT u asymptomatických pacientů v pravidelných intervalech se jako racionální nejeví.

Nemoci spojené s IgG4

Nemoci spojené s IgG4 jsou specifickou skupinou chorob, u kterých dochází k fibróze a infiltraci orgánů IgG4 tvořícími plazmatickými buňkami spolu s elevací sérové koncen-



Obr. 2 – Choroba spojená s IgG4 s postižením aorty, plic, uzlin a ledvin: (A) postižení plic, aorty, pravé ledviny (šipky), (B) postižení aorty (horizontální šipka) a pravé ledviny (vertikální šipka), (C) postižení aorty (horizontální šipka) a pravé ledviny (vertikální šipka)

trance imunoglobulinů třídy IgG4. Postižení může být pankreas, hypofýza, orbity a řada dalších orgánů (obr. 2). Cévní postižení se manifestuje jako aortitida či periaortitida – zesílení stěny aorty s infiltrací okolního tuku.^{14,15} Změny bývají silně FDG-avidní, proto lze FDG PET/CT použít k monitoringu rozsahu onemocnění, popř. efektu terapie.¹⁵ Ve studii Yabusakiho a kol. bylo FDG pozitivní cévní postižení detekováno u 41 % pacientů s IgG4 pozitivními chorobami.¹⁴ Do této skupiny nemocí se řadí i retroperitoneální fibróza, která může na FDG PET/CT též vykazovat zvýšenou metabolickou aktivitu, a lze ho tedy použít k průkazu, stanovení rozsahu a monitoringu efektu terapie.

Zánětlivé aneurysma

Zánětlivé aneurysma je specifickou podskupinou aneurysmat, u kterých je dilatace aorty spojena s aktivním zánětlivým procesem. Ten může být způsobený autoimunitním zánětem, u kterého se předpokládá reakce proti aterosklerotickým procesům, popřípadě se projevuje v rámci fenotypu výše zmíněných IgG4 pozitivních chorob. Druhou skupinou jsou infekční zánětlivá aneurysmata (někdy také historicky označovaná jako mykotická).

Jedná se o vzácné klinické jednotky, které mezi sebou vykazují řadu klinických a zobrazovacích podobností. U obou se obvykle setkáváme s výrazně zvýšenou akumulací FDG ve stěně dilatované aorty (obr. 3), popř. v periaortálním infiltrátu (zejména u onemocnění asociovaných s IgG4). Diferenciální diagnostika mezi oběma subtypy



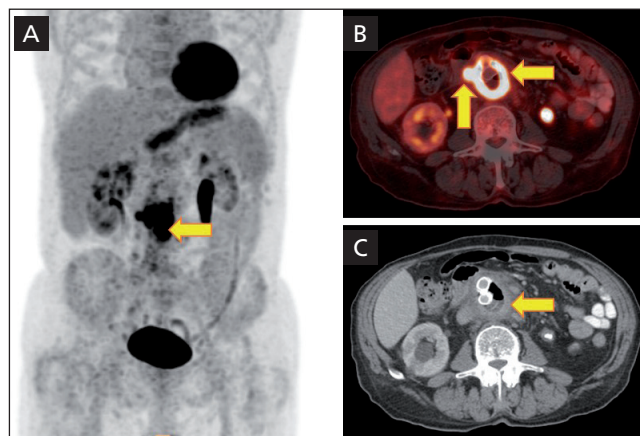
Obr. 3 – Autoimunitní zánětlivé aneurysma: (A) vstupní vyšetření, difúzně zvýšená akumulace ve stěně aneurysmatu (šipka), (B) regrese nálezu po kortikoterapii (šipka)

pouze dle obrazu FDG PET/CT není spolehlivá, vyšetření má roli spíše v rámci identifikace zánětlivého postižení aneurysmatu a monitoringu efektu konzervativní léčby, ev. k průkazu jiného orgánového postižení u onemocnění asociovaného s IgG4.¹⁶

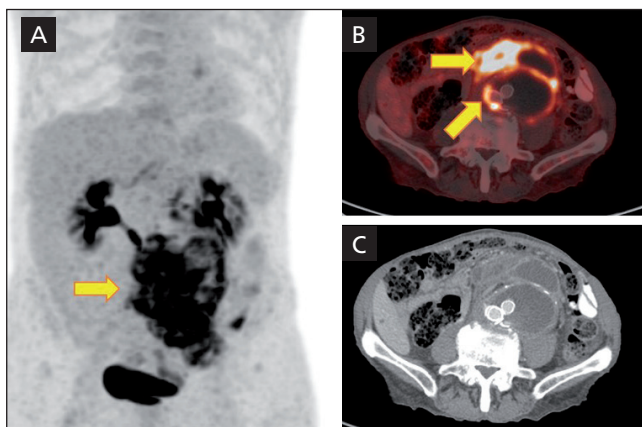
Protichůdná data lze v literatuře nalézt o prognostické roli zvýšené akumulace FDG ve stěně běžných aneurysmat – zda by mohla být projevem subklinického zánětu vedoucího k nepříznivému vývoji a progresi vaku. Metaanalýza autorů Jalalzadeh a spol., zaměřená na studie analyzující přínos FDG PET/CT při sledování aortálních aneurysmat, demonstrovala heterogenní výsledky. Část prací prokazovala mezi intenzitou akumulace FDG ve stěně aneurysmatu a následným růstem vaku negativní korelaci (tedy růst byl pozorován spíše u iniciálně nižší akumulace) a část studií signifikantní asociaci neprokázala.¹⁷ Indikace FDG PET/CT jako rutinního prognostického markeru pro růst aneurysmatu tedy není v současnosti validována.

Záněty cévních náhrad a stentgraftů

FDG PET/CT se stalo v diagnostice infekcí chirurgických cévních náhrad (VGI), popř. infekcí stentgraftů (SGI) po endovaskulární arteriální léčbě (EVAR) klinicky akceptovanou modalitou. Data o diagnostické přesnosti jsou však v literatuře relativně heterogenní. Sensitivita se udává 77–100 % a specifita 64–93 %.^{18–20} Nedávná metaanalýza hodnotící sdružený soubor 930 cévních náhrad demonstrovala pro FDG PET/CT pro detekci infekce cévní náhrady celkovou senzitivitu 95 % a specifitu 80 %.²¹ Méně optimistické výsledky FDG PET/CT v diagnostice VGI publikovali Saleem a spol. (při vizuálním hodnocení senzitivita 86 %, specifita 63 %)¹⁸ a Berger a spol. (při komplexním hodnocení senzitivita 77 %, specifita 89 %).¹⁹ Důvodem rozptylu hodnot v publikovaných datech je především nehomogenita referenčních metod, i jejich samotná definice a nejednotnost interpretačních kritérií. Lze předpokládat, že tyto rozdíly mohou být také způsobeny interindividuální variabilitou v interpretaci konkrétních případů mezi hodnotiteli z různých pracovišť.



Obr. 4 – Infekce stentgraftu na FDG PET/CT: (A) typický fokální hypermetabolický infiltrát v oblasti SG (šipka), (B) PET/CT obraz infiltrátu (horizontální šipka) a reaktivní uzlina (vertikální šipka), (C) infiltrát v CT obraze (šipka). SG – stentgraft.



Obr. 5 – Infekce stentgraftu komplikovaná tvorbou abscesů: (A) rozsáhlé hypermetabolické změny v břišní dutině, (B) zánětlivé postižení SG (šikmá šipka), v okolí abscesové formace (horizontální šipka) a reaktivní uzlina (vertikální šipka), (C) CT obraz abscesů. SG – stentgraft.

Známky zánětu cévní náhrady na FDG PET/CT lze hodnotit vizuálně a semikvantitativně. Patří mezi ně intenzita akumulace, vizuálně obvykle hodnocená pomocí různých vizuálních škál (VGS), ev. semikvantitativně pomocí maximální „standardized uptake value“ (SUV) či její standardizací k intenzitě akumulace referenční oblasti (obvykle signálu krevního poolu či jater) vyjádřené jako průměrné SUV ve standardně definovaném objemu zájmu (VOI), s různě stanovenými diagnostickými prahy. Hodnotit lze charakter distribuce radiofarmaka, kdy pro infekci obvykle svědčí ložisková hyperakumulace v místě náhrady (příklady na obr. 4, 5). Významnou roli hraje zpřesnění lokalizace a charakterizace změn pomocí CT, ideálně v arteriální fázi po podání intravenózní kontrastní látky.^{18-20,22-29}

Zvýšená akumulace FDG v oblasti náhrady neznamená vždy infekci. Určitý stupeň difúzně zvýšené akumulace přetrvává dlouhodobě u více než 90 % chirurgických cévních náhrad (VG), a je patrně odrazem aseptické reakce na cizí těleso.³⁰ Tento typ nálezu může být akcentován v časném období (týdny až měsíce) po implantaci cévní protézy, kdy probíhají procesy hojení.¹⁹

Fyziologický vývoj metabolické aktivity po nekomplikované EVAR je v literatuře popsán prakticky jen v pilotním režimu. Studie autorů Marie a spol. korelovala intenzitu akumulace FDG ve vaku aneurysmatu břišní aorty (AAA) před EVAR, jeden a šest měsíců po EVAR. Nízká aktivita stěny aorty v AAA na časném scanu a zvýšená aktivita v pozdní fázi byly negativním prediktivním faktorem pro zmenšení vaku aneurysmatu.³¹ Tato práce však neanalyzovala vývoj akumulace přímo v oblasti cévní náhrady či její souvislost s možnou infekcí.

Jak zmíněno výše, přínos FDG PET/CT v diagnostice infekce chirurgických cévních náhrad byl hodnocen řadou studií.^{18-28,32-37} Separátní data, která by analyzovala přínos FDG PET/CT v diagnostice infekcí stentgraftu (SGI) po EVAR, jsou však v literatuře vzácná, výše uvedené studie jsou provedeny na populacích výhradně s chirurgickými protézami, popř. na populacích smíšených (tedy pacientů s VG spolu s pacienty po EVAR), extrahovat údaje o SGI lze jen výjimečně (např. Husmann a spol.²⁰). Pilotní studie našeho pracoviště zaměřená pouze na SGI prokázala pro

vizuální hodnocení FDG PET/CT senzitivitu 89 % a specifitu 100 % a dobrou přenositelnost zkušeností s diagnostikou VGI na problematiku SGI.³⁸

V současnosti lze v rutinní klinické praxi pro diagnostiku SGI považovat za zobrazovací metodu první volby CT angiografii (CTA), jejíž diagnostická přesnost je přijatelná (např. Husmann a spol., senzitivita 78 %, specifita 87 %).²⁵ PET/CT jako hybridní zobrazovací metoda umožňuje na většině používaných přístrojů provést CT v diagnostické kvalitě CTA. Integrace a společná interpretace obou metod představuje důležitý námět pro budoucí výzkumnou práci, mj. je třeba objasnit, jakým způsobem by měly být interpretovány jejich současné vzájemně konfliktní nálezy (v rámci jednoho vyšetření přítomné morfologické známky SGI bez signifikantní metabolické aktivity, popř. naopak). Přínos integrovaného hodnocení obou metodik lze očekávat – např. Špaček a spol. na skupině pacientů se suspektní low-grade VGI demonstrovali zlepšení kategorizace nejasných FDG PET/CT nálezů s nehomogenní (nefokální) distribucí FDG jako konkluzivně diagnostických v případech, že byly na CT části přítomny nepravidelnosti okraje náhrady. Tato morfologická charakteristika byla v dané populaci (spolu s fokální distribucí FDG) nezávislým prediktorem přítomnosti VGI.²²

Z radiologických metod se při diagnóze VGI může uplatnit MR, její role však extenzivně studována nebyla, relevantních studií existuje malé množství. Práce Shahidi a spol. porovnávala diagnostickou přesnost MR a scintigrafie pomocí ¹¹¹In značených leukocytů (WBC) při detekci VGI v rámci dlouhodobého sledování pacientů po implantaci chirurgických cévních náhrad. MR vykázala senzitivitu 68 % a specifitu 97 %, ¹¹¹In-WBC pak senzitivitu 73 % a specifitu 87 %.³⁹ Je nutné zohlednit, že MR vyšetření byla prováděna na 0,35 T MR přístroji, tedy s horším parametrem indukce, než je v současnosti obvyklé. Na druhou stranu i obrazová kvalita scintigrafie pomocí leukocytů značených ¹¹¹In je nižší než u aktuálně preferovaného ^{99m}Tc.

Další literatury analyzující možnosti WBC u VGI/SGI je také velmi málo. V přímém porovnání diagnostické přesnosti FDG PET/CT a WBC na smíšeném kolektivu vykazala WBC pro diagnostiku VGI signifikantně vyšší diagnostickou přesnost.³⁷ Parametry diagnostické přesnosti při „per-graft“ analýze byly při porovnání FDG PET/CT vs. WBC: senzitivita 85 % vs. 90 % a specifita 68 % vs. 91 %. V práci Erba a spol. byla pro WBC v diagnostice VGI při použití SPECT/CT zjištěna senzitivita i specifita 100 %.⁴⁰

FDG PET/CT lze pro diagnostiku infekcí cévních náhrad s vysokou diagnostickou přesností použít jako modalitu první volby, ideálně v režimu PET/CTA. V jedné době se tak získá komplexní metabolicko-anatomická informace, což zvyšuje diagnostickou jistotu. Standardní celotělový rozsah a vysoká citlivost metody umožňují detekci alternativních zdrojů zánětu. Pokud přihlédneme k ekonomickým a logistickým aspektům, lze akceptovat FDG PET/CT i jako modalitu druhé linie v okamžiku nekonkluzivity konvenčního zobrazování. V běžné klinické praxi bude rozhodující lokální dostupnost metody a systematické zkušenosti spolupracujících intervenčních a komplementárních oddělení.

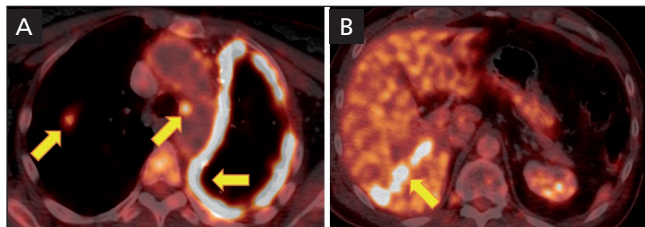
Interpretace FDG PET/CT by stejně jako u ostatních kardiovaskulárních zánětů měla být komplexní, ideálně zasazená do celkového kontextu formou společného po-

souzení jednotlivých případů multidisciplinárním týmem dedikovaným dané problematice.

V konkrétním případě je též nutno zvážit, zda je preferována senzitivita či specifita. Specifická informace je důležitá zejména při rozhodování o velmi zatěžujícím rizikovém chirurgickém výkonu u pacientů, pro něž je výkon hraničně únosný. Jako alternativu v případech potřeby především specifity lze zvážit i provedení WBC.

Cévní nádory

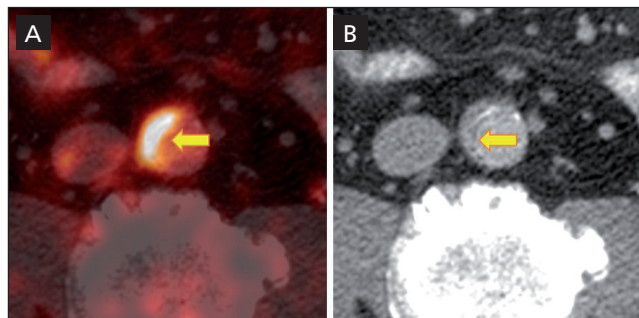
Zatímco benigní cévní nádory typu hemangiomu (HEM) jsou relativně časté, maligní tumory vycházející z cévních struktur patří ke klinickým jednotkám vzácným. Nejčastějším maligním tumorem je angiosarkom (ASAR). Mezi intermedieární nádory s potenciálem metastazovat se řadí epiteloidní hemangioendoteliom (EHE). Přínos FDG PET/CT je v literatuře popsán především formou kazuistických sdělení. Akumulace FDG je u cévních nádorů nekonstantní a publikované práce naznačují v intenzitě akumulace mezi benigními a maligními tumory jistý překryv. Aktuálně je dostupná jediná systematická práce hodnotící přínos FDG PET/CT na souboru 26 nemocných s HEM, EHE a ASAR. Prokázala výraznou akumulaci FDG u případů ASAR ve srovnání s EHE a HEM. Mezi EHE a HEM rozdíl v akumulaci měřené semikvantitativně nebyl významný,



Obr. 6 – Cévní nádory: (A) hyperakumulující epiteloidní hemangioendoteliom pleury (horizontální šipka), metastázy uzlin a plic (šikmé šipky), (B) nádorová trombóza větve v. portae u pacienta s kolorektálním karcinomem

vizuálně byla vyšší akumulace patrná spíše u případů EHE (obr. 6A), HEM vykazovaly aktivitu spíše nižší intenzity. Intenzita akumulace byla v této práci prognostickým faktorem, který umožňoval predikci progresu onemocnění.⁴¹

Z klinického hlediska tedy FDG PET/CT může přispět při odlišení benigního hemangiomu, který obvykle akumuluje FDG slabě, od obvykle hyperakumulujícího maligního tumoru. Dále může pomoci v diferenciální diagnostice defektů kontrastní náplně plicního řečiště, a odlišit tak ev. intenzivně akumulující sarkom velkých cév od prosté embolie, která obvykle akumuluje FDG minimálně. Obdobně může zvýšená akumulace FDG svědčit pro maligní trombózu (obr. 6B), s limitacemi popsanými níže v sekci tromboembolická nemoc. Vyšetření umožňuje vedle posouzení primárního tumoru též detekci ev. vzdálených metastáz (standardní rozsah snímání je téměř celotělový). Indikaci FDG PET/CT je tedy u cévních nádorů nutno zvážit individuálně, vzhledem k nízké incidenci nejsou k dispozici dostatečnou evidenci podložená doporučení.



Obr. 7 – Zánětlivě aktivovaný aterosklerotický plát v aortě: (A) semicirkulární fokální hyperaktivita na FDG PET/CT (šipka), (B) plát břišní aorty s kalcifikací v CT obraze

Zánětlivá aktivace aterosklerotických plátů

Vyšetření zánětlivé aktivity v aterosklerotických (AS) plátech pomocí FDG PET/CT se v ČR rutinně neprovádí, v zahraničí představuje sice marginální, ale akceptovanou modalitu. Zvýšená akumulace FDG v oblasti AS plátu reflektuje jeho zánětlivou aktivitu a potenciální zvýšenou vulnerabilitu, potažmo rizikovost (obr. 7). U pacientů s aterosklerózou s prokázanou zvýšenou akumulací FDG v cévní stěně je zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod.⁴² Intenzita akumulace FDG v plátech umožňuje monitorovat efekt léčby hypolipidemiky cílené na stabilizaci plátů a byla např. použita jako biomarker v klinických lékových studiích.⁴³

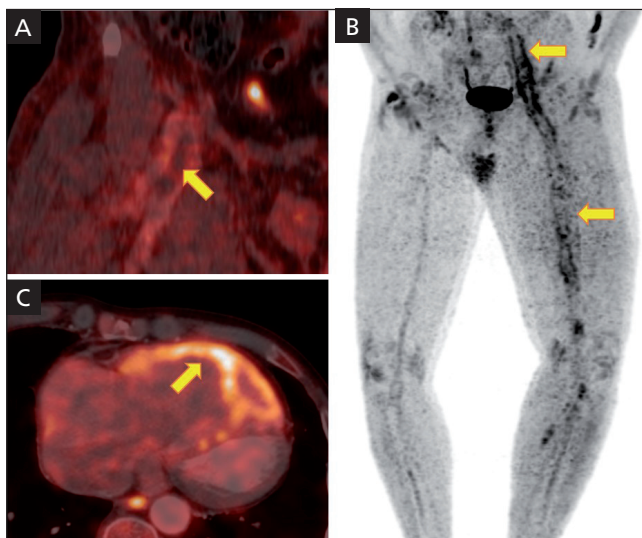
Vzhledem k fyzikálním a technickým možnostem PET/CT v současnosti nelze spolehlivě hodnotit koronární řečiště, jako zástupná lokalita se užívají cévy většího kalibru (např. karotidy). Stejně tak zatím není ověřen koncept, zda lze na základě FDG PET/CT identifikovat konkrétní vulnerabilní plát a soustředit na něj invazivní léčbu. Jiná radiofarmaka experimentálně užitá pro hodnocení AS dějů byla ¹⁸F-NaF (reflektuje kalcifikaci)⁴⁴ a ⁶⁸Ga značená analoga somatostatinu (afinita k zánětlivě aktivovaným makrofágům).⁴⁵

Tromboembolická nemoc

Konvenční zobrazovací metodou volby pro diagnostiku hluboké žilní trombózy (HŽT) je dopplerovská ultrasonografie, pro diagnostiku plicní embolie CTA plicnice, popř. ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie. Tyto modalitty umožňují trombus/embolus detekovat, ale nepřinášejí dostatečnou informaci k jeho bližší charakterizaci.

Na genezi žilního trombu se zejména v iniciální fázi podílejí zánětlivé procesy, z buněčných elementů je časně možné detekovat infiltraci neutrofilů a makrofágů.^{46,47} Je tedy možné očekávat, že by v určitém aspektu mohla FDG PET k diagnostice HŽT, popř. PE přispět.

Literatury analyzující možnosti FDG PET u tromboembolické nemoci je malé množství. Z hlediska diagnostiky, potažmo lokalizace HŽT studie ukazují, že FDG PET/CT může lokalizovat HŽT v časně fázi s relativně vysokou senzitivitou i specifitou přesahující 80 %, ⁴⁶⁻⁴⁸ pokud je použito v krátkém odstupu od vzniku příznaků. Zvýšená akumulace FDG v trombu, popř. v související žilní stěně,



Obr. 8 – Tromboembolická choroba: (A) neakumulující trombus v pravé v. femoralis, frontální řez, (B) rozsáhlá levostranná ileofemorální trombóza se zvýšenou akumulací převážně v žilní stěně, (C) známky přetížení pravého srdce při chronické plicní hypertenzi – dilatace pravostranných oddílů a zvýšená akumulace FDG v myokardu hypertrofické pravé komory

zřejmě odráží zánětlivé děje, především aktivitu neutrofilů, jak bylo dokumentováno na myším modelu.⁴⁶ Pro PE obdobná data k dispozici nejsou, hyperakumulující emboly jsou méně časté. Zvýšená akumulace v pravostranných srdečních oddílech a arteria pulmonalis však byla dokumentována jako známka pravostranného přetížení u chronické plicní hypertenze.^{49,50}

Studie hodnotící akumulaci v trombech a embolech detekovaných jako náhodné nálezy HŽT a PE v rámci primárně onkologických vyšetření signifikantně zvýšenou akumulaci neprokazují (což by bylo v souladu s výše uvedenými poznatky možno vysvětlit větším stářím jinak asymptomatických trombů). Nejvyšší intenzity akumulace v trombu bylo na zvířecím modelu dosaženo druhý den po indukci trombózy, následoval pokles, s předpokladem normalizace do přibližně tří měsíců.⁴⁶ FDG PET by tedy mohla být užitečná při potřebě odlišit čerstvý trombus od starších změn.

Z hlediska odlišení prosté trombózy od nádorového trombu většina studií vychází z předpokladu, že maligní trombus vykazuje akumulaci výrazně vyšší než trombus prostý. S použitím této premisy lze pomocí FDG PET/CT odlišit nádorový trombus se senzitivitou 71–100 % a specificitou 64–100 %.⁴⁷ Dané práce však v řadě případů nemají histologický referenční standard a z pohledu časové dynamiky akumulace v trombu diskutované výše je zřejmé, že prostý trombus, který v časně fázi hyperakumuluje FDG, nelze od nádorového spolehlivě rozeznat (viz obr. 6B a 8B). Pro klinické rozhodování je tedy patrně možné přistupovat k neakumulujícímu trombu jako pravděpodobně benignímu. Hyperakumulující trombus je dle klinického kontextu spíše nádorový, může však (s menší pravděpodobností) odpovídat i organizujícímu se trombu prostému.

Tromboembolická příhoda může být příznakem dosud nezjištěného nádorového onemocnění. FDG PET/CT dokáže malignity citlivě detekovat, a lze tedy zvážit jeho

použití u neprovokované, nevysvětlené tromboembolie. Nádorové onemocnění bývá v takovéto situaci pomocí PET/CT zachyceno v 7 % případů. Literární výsledky jsou však poměrně heterogenní. Cenná je především vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření, problematický je výskyt falešně pozitivních nálezů indukujících další vyšetřovací procedury.⁴⁷

Závěr

Význam FDG PET v angiologii narůstá. Stala se akceptovanou modalitou v managementu vaskulitid velkých cév, je důležitým pomocným nástrojem v detekci infekcí cévních náhrad. Méně často se může uplatnit v diagnostice cévních nádorů, spíše experimentálními indikacemi jsou v současné době detekce vulnerability aterosklerotických plátů a diagnostika tromboembolické nemoci. Lze očekávat, že význam modality, včetně PET/MR, s rozvojem přístrojové techniky a příchodem specifitějších radiofarmak dále poroste.

Literatura

- Slart RH. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;7:1250–1269.
- Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e622.
- Hackl G, Milosavljevic R, Belaj K, et al. The value of FDG-PET in the diagnosis of thromboangiitis obliterans – a case series. *Clin Rheumatol* 2015;4:739–744.
- Soussan M, Abisror N, Abad S, et al. FDG-PET/CT in patients with ANCA-associated vasculitis: case-series and literature review. *Autoimmun Rev* 2014;2:125–131.
- Besson FL, de Boysson H, Parienti JJ, et al. Towards an optimal semiquantitative approach in giant cell arteritis: an (18) F-FDG PET/CT case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;1:155–166.
- Rehak Z, Vasina J, Ptacek J, et al. PET/CT in giant cell arteritis: High (18)F-FDG uptake in the temporal, occipital and vertebral arteries. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;6:398–401.
- Rehak Z, Vasina J, Nemec P, et al. Various forms of (18) F-FDG PET and PET/CT findings in patients with polymyalgia rheumatica. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;4:629–636.
- Mikail N, Benali K, Dossier A, et al. Additional Diagnostic Value of Combined Angio-Computed Tomography and (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Infectious Aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;2:361–364.
- Einspieler I, Thurmel K, Pyka T, et al. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;7:1012–1024.
- Dellavedova L, Carletto M, Faggioli P, et al. The prognostic value of baseline (18)F-FDG PET/CT in steroid-naïve large-vessel vasculitis: introduction of volume-based parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;2:340–348.
- Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;8:1179–1184.
- Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;1:131–137.
- Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel

- 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;7:1119–1128.
14. Yabusaki S, Oyama-Manabe N, Manabe O, et al. Characteristics of immunoglobulin G4-related aortitis/periaortitis and periarteritis on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography co-registered with contrast-enhanced computed tomography. *EJNMMI Res* 2017 Dec;7(1):20. doi: 10.1186/s13550-017-0268-1. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28244022; PMCID: PMC5328898.
15. Treglia G, Mattoli MV, Leccisotti L, et al. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with large-vessel vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011;10:1265–1275.
16. Ishizaka N, Sohmiya K, Miyamura M, et al. Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm – in search of an optimal differential diagnosis. *J Cardiol* 2012;2:123–131.
17. Jalalzadeh H, Indrakusuma R, Planken RN, et al. Inflammation as a Predictor of Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Rupture: A Systematic Review of Imaging Biomarkers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;3:333–342.
18. Saleem BR, Berger P, Vaartjes I, et al. Modest utility of quantitative measures in (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for the diagnosis of aortic prosthetic graft infection. *J Vasc Surg* 2015;4:965–971.
19. Berger P, Vaartjes I, Scholtens A, et al. Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;3:376–383.
20. Sah BR, Husmann L, Mayer D, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in vascular graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;4:455–464.
21. Reinders Folmer EI, Von Meijenfildt GCI, Van der Laan MJ, et al. Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;5:719–729.
22. Spacek M, Belohlavek O, Votruba J, et al. Diagnostics of “non-acute” vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;5:850–858.
23. Rojoa D, Kontopodis N, Antoniou SA, et al. 18F-FDG PET in the Diagnosis of Vascular Prosthetic Graft Infection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;2:292–301.
24. Husmann L, Ledergerber B, Anagnostopoulos A, et al. The role of FDG PET/CT in therapy control of aortic graft infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;11:1987–1997.
25. Husmann L, Huellner MW, Ledergerber B, et al. Comparing diagnostic accuracy of (18)F-FDG-PET/CT, contrast enhanced CT and combined imaging in patients with suspected vascular graft infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;6:1359–1368.
26. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J Vasc Surg* 2005;5:919–925.
27. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, et al. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007;8:1230–1236.
28. Keidar Z, Nitecki S. FDG-PET in prosthetic graft infections. *Semin Nucl Med* 2013;5:396–402.
29. Tokuda Y, Oshima H, Araki Y, et al. Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;6:1183–1187.
30. Keidar Z, Pirmishavili N, Leiderman M, et al. 18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: incidence, patterns, and changes over time. *J Nucl Med* 2014;3:392–395.
31. Marie PY, Plissonnier D, Bravetti S, et al. Low baseline and subsequent higher aortic abdominal aneurysm FDG uptake are associated with poor sac shrinkage post endovascular repair. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;4:549–557.
32. Lauwers P, Van den Broeck S, Carp L, et al. The use of positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose for the diagnosis of vascular graft infection. *Angiology* 2007;6:717–724.
33. Bruggink JL, Glaudemans AW, Saleem BR, et al. Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;3:348–354.
34. Saleem BR, Pol RA, Slart RH, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT scanning in diagnosing vascular prosthetic graft infection. *Biomed Res Int* 2014;2014:471971.
35. Saleem BR, Beukinga RJ, Boellaard R, et al. Textural features of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in diagnosing aortic prosthetic graft infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;5:886–894.
36. Bowles H, Ambrosioni J, Mestres G, et al. Diagnostic yield of (18)F-FDG PET/CT in suspected diagnosis of vascular graft infection: A prospective cohort study. *J Nucl Cardiol* 2020;27:294–302.
37. Puges M, Berard X, Ruiz JB, et al. Retrospective Study Comparing WBC scan and (18)F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Prosthetic Vascular Graft Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;6:876–884.
38. Zogala D, Rucka D, Ptacnik V, et al. How to recognize stent graft infection after endovascular aortic repair: the utility of 18F-FDG PET/CT in an infrequent but serious clinical setting. *Ann Nucl Med* 2019;8:594–605.
39. Shahidi S, Eskil A, Lundof E, et al. Detection of abdominal aortic graft infection: comparison of magnetic resonance imaging and indium-labeled white blood cell scanning. *Ann Vasc Surg* 2007;5:586–592.
40. Erba PA, Leo G, Sollini M, et al. Radiolabelled leucocyte scintigraphy versus conventional radiological imaging for the management of late, low-grade vascular prosthesis infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;2:357–368.
41. Lee WW, So Y, Kang SY, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differential diagnosis and prognosis prediction of vascular tumors. *Oncol Lett* 2017;1:665–672.
42. Moon SH, Cho YS, Noh TS, et al. Carotid FDG Uptake Improves Prediction of Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:949–956.
43. Emami H, Vucic E, Subramanian S, et al. The effect of BMS-582949, a P38 mitogen-activated protein kinase (P38 MAPK) inhibitor on arterial inflammation: a multicenter FDG-PET trial. *Atherosclerosis* 2015;2:490–496.
44. Adamson PD, Vesey AT, Joshi NV, et al. Salt in the wound: (18) F-fluoride positron emission tomography for identification of vulnerable coronary plaques. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;2:150–155.
45. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by (68)Ga-DOTATATE PET Compared to [(18)F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2017;14:1774–1791.
46. Rondina MT, Lam UT, Pendleton RC, et al. (18)F-FDG PET in the evaluation of acuity of deep vein thrombosis. *Clin Nucl Med* 2012;12:1139–1145.
47. Hess S, Frary EC, Gerke O, et al. FDG-PET/CT in venous thromboembolism. *Clinical and Translational Imaging* 2018;5:369–378.
48. Hess S, Madsen PH, Iversen ED, et al. Efficacy of FDG PET/CT imaging for venous thromboembolic disorders: preliminary results from a prospective, observational pilot study. *Clin Nucl Med* 2015;1:23–26.
49. Frille A, Steinhoff KG, Hesse S, et al. Thoracic [18F] fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore)* 2016 Jun;95(25):e3976. doi: 10.1097/MD.0000000000003976. PMID: 27336898; PMCID: PMC4998336.
50. Wang L, Li W, Yang Y, et al. Quantitative assessment of right ventricular glucose metabolism in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: a longitudinal study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;10:1161–1168.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin¹
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin¹

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známými účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAF: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v žvýkačném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulem vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg; mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg; 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 3.8.2020 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

ELQ-2020.02.166

A review of cardiac involvement in COVID-19 infection

Zeinab Mohseni Afshar^a, Arefeh Babazadeh^b, Mostafa Javanian^b,
Elham Ramezani^c, Reyhaneh Shemshadi^d, Soheil Ebrahimpour^b

^a Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

^b Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R., Iran

^c Department of Cardiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

^d Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 7. 7. 2020

Accepted: 18. 7. 2020

Available online: 1. 12. 2020

Klíčová slova:

COVID-19

Opatření

Péče o pacienty s onemocněním

srdce

Postižení srdce

Keywords:

Cardiac care

Cardiac involvement

COVID-19

Precaution

SOUHRN

Nové onemocnění pod označením COVID-19 (coronavirus disease 2019), tedy těžký akutní respirační syndrom vyvolaný koronavirem 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), v současnosti představuje naléhavý problém veřejného zdraví v celosvětovém kontextu (public health emergency of international concern, PHEIC). Podle některých studií může SARS-CoV-2 vést ke kardiovaskulárním komplikacím, jako jsou myokarditida, poškození myokardu, akutní infarkt myokardu, arytmie, srdeční selhání a kardiomyopatie. Bylo prokázáno, že diagnóza COVID-19 stanovená u pacientů s již přítomnými komorbiditami, např. onemocněním srdce, je spojena s vyšším rizikem úmrtí. Při vyšetřování a léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 musí mít proto lékaři tyto možné kardiovaskulární komplikace na paměti; ty ve spojení s onemocněním COVID-19 jsou také hlavním tématem tohoto přehledu.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is a public health emergency of international concern (PHEIC). Some studies reported SARS-CoV-2 may result in cardiovascular complications such as myocarditis, myocardial injury, acute myocardial infarction, arrhythmia, heart failure, and cardiomyopathy. It has been shown that COVID-19 patients with pre-existing medical conditions, such as heart disease, are at higher risk of increased mortality. Physicians should be well aware of cardiovascular complications when examining and treating patients with COVID-19 infection. Therefore, the current review assesses cardiovascular complications in COVID-19.

Introduction

The 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) or the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as it is now named, is quickly spreading from Wuhan city in Hubei province in central China to around the world.¹ Similar to each other emerging agent, initial understanding of the viral pathogenesis and various potential manifestations of this mysterious viral infection were limited. Gradually, different aspects of clinical features of COVID-19 have been shown up, one of which was the heart and cardiovascular manifestations.²

Here, we investigate the literature to describe the several cardiac findings in COVID-19. In other words, the current review aims to provide a complete summary of

the latest studies relevant to the important issues to help medical doctors in their efforts to update their knowledge about COVID-19 pandemic. Many COVID-19 patients have cardiovascular disease (CVD) or develop further heart injury during the infection course.

It is well believed that the underlying heart condition is one of the main underlying causes of severe forms of COVID-19.³ The risk of heart muscle injury is higher in those with underlying heart disease, which may result in the intensive care unit (ICU) admissions and increased mortality among older persons. It is supposed that most of the patients die from heart disease rather than pneumonia. The risk of severe COVID-19 symptoms would not be similar in all cardiac patients. For example, COVID-19 may impose more cardiovascular (CV) stress in the following conditions:⁴ 1) immunosuppressed individuals, such as

Address: Ass. Prof. Dr. Soheil Ebrahimpour PhD, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran, e-mail: drsoheil1503@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2020.102

transplant patients, or cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy; 2) older patients and pregnant women with underlying cardiovascular disease, and; 3) patients with heart failure, dilated or obstructive forms of hypertrophic cardiomyopathy or congenital cyanotic heart disease.

The virus does not seem to infect implanted cardiac devices such as pacemakers and implantable cardioverter-defibrillator (ICD) or induce viremia leading to infective endocarditis in individuals with valvular heart disease.⁵

On the other hand, COVID-19 can be imposed on pre-existing cardiovascular disease (both congenital or acquired), which may cause further complications. Cardiac damage is much more likely in patients with previous heart disease.⁶ The mortality rate due to cardiac involvement during COVID-19 infection in previously healthy patients is less than others with a history of heart disease.

We should have a high clinical suspicion for performing initial tests, imaging, confirmative molecular tests, and also considering proper isolation in patients with either congenital or acquired heart disease to earlier diagnosis of COVID-19.

It has been observed that many deaths occurred in COVID-19 patients, without any signs and symptoms of respiratory distress.⁷ Therefore, it was inferred that the heart muscle infection may cause mortality; however, it is not known that myocardial damage during hospitalization poses greater risk and worse outcome.

The cases of COVID-19 related cardiomyopathy have been observed abundantly, particularly during pregnancy; therefore, an echocardiogram is strongly suggested in pregnant COVID-19 patients, especially those with critically severe disease.⁸

There are much evidence and reports of heart engagement during COVID-19 infection. COVID-19 induces cardiovascular complications particularly in severe symptomatic patients which may be due to the high inflammatory response during this illness.

Cardiac complications could be manifested with various features. The first and foremost one is an acute cardiac injury (ACI) which is usually defined as the elevation of cardiac enzymes such as cardiac troponin I (cTnI) and/or electrocardiographic changes along with the clinical findings of cardiac decompensation.⁹ This condition may result from direct cardiomyocyte injury through binding of SARS-CoV-2 to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), systemic inflammation (manifested with proinflammatory cytokines increase and due to cytokine release storm which is the result of acute systemic inflammatory response) or secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis or stress cardiomyopathy, myocardial oxygen demand supply imbalance, acute coronary event, or iatrogenic events. Any of these conditions would adversely affect the prognosis.

Other manifestations of cardiac involvement are as follows:^{2,3} acute coronary event resulted from inflammation-induced plaque rupture or worsening of underlying coronary artery disease (CAD) which sometimes leads to prothrombotic states; left ventricular systolic dysfunction which may lead to heart failure or cardiogenic shock; arrhythmia including both tachyarrhythmias and brady-

arrhythmias; adverse cardiac influences of some medications used for COVID-19 therapy; electrolyte abnormalities such as hypokalemia is associated with the risk of arrhythmias; and potential long-term adverse effects on lipid profile, glucose metabolism, and cardiovascular homeostasis. In brief, the inflammatory cytokine release after infection might lead to coronary blood flow decrease, oxygen supply reduction, coronary plaque instability, and increased thrombogenesis susceptibility.

Myocarditis is the main concern in COVID-19 related cardiac effects.¹⁰ The method of choice for diagnosis of myocarditis is cardiac magnetic resonance imaging (MRI) or endomyocardial biopsy (EMB), which are not performed routinely; thus the diagnosis is based on cardiac enzymes elevation in conjunction with echocardiographic evidence of acute myocarditis (such as segmental wall motion abnormalities, decreased left ventricular ejection fraction or left ventricular wall thickening or pericardial effusion) and electrocardiogram (ECG) changes (ST elevation or ST/T segment changes). COVID-19 is believed to cause myocardial injury somehow manifested by elevation of troponin and heart failure.¹¹

Furthermore, fulminant myocarditis with cardiogenic shock has also been observed. Some studies have been suggested that anti-oxidative therapy such as vitamin C, vitamin E may reduce the severity or avoid cardiac injuries of severe COVID-19 infection by combatting against the virus-induced profound immunological reactions, cytokine storm and immune-cell infiltration.^{12,13} Another potential condition caused by COVID-19 pneumonia is venous and pulmonary thromboembolism, which may present with dyspnea and sometimes hemoptysis. The underlying reason for this potentially lethal consequence can be the hypercoagulable state that is imposed by COVID-19; therefore, close monitoring of these patients and the performance of preventive measures would be vital.

An important complication commonly observed in the course of COVID-19 is the endothelial damage caused by inflammation, which induces a procoagulant state leading to venous or pulmonary thrombosis and cerebrovascular disease. To avoid this critical situation, effective anticoagulant preventive measures should be considered based on D-dimer levels.¹⁴ In this condition, respiratory decompensation with other clinical signs and symptoms of venous thromboembolism should raise suspicion for pulmonary embolism. Moreover, COVID-19 may mimic pulmonary thromboembolism and it should be in the differential diagnoses of this condition. Also, elevated D-dimer levels ($>1 \mu\text{g/mL}$) and fibrin degradation products (FDP) levels are strongly associated with in-hospital mortality, because of the probability of disseminated intravascular coagulation (DIC).^{15,16}

It is beneficial to stratify adult patients with complex congenital heart disease for the risk of developing COVID-19 complications based on their function class. In other word, the more complicated viral infections might develop due to the higher stage of their cardiac symptoms. Heart failure in the setting of COVID-19 is most commonly the result of an exacerbation of pre-existing left ventricular dysfunction.⁶ However, sometimes, cardiomyopathy or pulmonary hypertension in the context of critical paren-

chymal lung involvement and acute respiratory distress syndrome (ARDS) may be responsible for this issue.

Because of different approaches and management, it is important to differentiate cardiogenic and mixed shock from septic shock and ARDS in the setting of COVID-19. The clues to distinguish these two conditions are serum brain natriuretic peptide (BNP) measurement and echocardiography.¹⁷

Myocardial injury detected by elevation of troponin T (TnT) levels, is the main cause of mortality in COVID-19 patients.¹¹ In addition to TnT levels elevation, which is the result of troponin leak due to cytokine storm and myocardial dysfunction, brain natriuretic peptide (BNP) is also elevated in this condition. In one study, N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP) levels of greater than 900 pg/mL were reported to be an independent risk factor of mortality.^{18,19} ST-segment changes on an electrocardiogram, symptoms of the acute coronary syndrome such as chest pain, arrhythmias, or evidence of heart failure, thorough evaluation might be necessary for myocardial involvement.

It should be noted that the detection of abnormal troponins in a critically ill COVID-19 patient does not affect the management of the patient. However, control of blood pressure, heart failure handling with medications, secondary infection treatment, maintaining renal function, and support of respiratory function even with ventilators, are mainstays of cardiac involvement management.

Electrocardiographic manifestations of COVID-19 patients

Heart rhythm problems (heart arrhythmias) are one of the common cardiovascular manifestations in COVID-19 patients. The heart palpitations are the most prevalent and nonspecific of them which observed as a presenting symptom some admitted patients.²⁰ Acute cardiac injury, which is a common feature of the severe stages of COVID-19 infection is reported in up to 12% of cases.^{9,21} It can manifest as arrhythmias and ECG changes. The causative mechanisms of these abnormalities may be the metabolic imbalance or hypoxia to neurohormonal or inflammatory stress imposed by the virus. Furthermore, ACE2-related signaling pathways are also involved in cardiac injury. Temporary S1Q3T3 pattern and subsequent reversible nearly complete atrioventricular block (AV block) may be due to local myocarditis or transient pulmonary artery hypertension imposed by a tracheal obstruction, which may lead to extensive small pulmonary artery compression.²²

In these cases, pulmonary thromboembolism must be ruled out. ST segment elevation and multifocal ventricular tachycardia are caused by severe hypoxia and hypotension induced by critically ill patients with COVID-19.²³

Clinicians should be aware of the underlying myocarditis in cases with new onset of significant tachyarrhythmias. It is important to know that patients with arrhythmias may be susceptible to arrhythmogenic effects of COVID-19-induced conditions such as fever, electrolyte imbalance and antivirals, relative to their inherited defect (for example long QT syndrome [LQTS], Brugada syndrome [BrS], short QT syndrome and catecholaminergic

polymorphic ventricular tachycardia [CPVT]).²⁴ They may be at especially increased risk of deadly arrhythmias if they become feverish. Therefore, such patients must be urgently treated with antipyretics. Interestingly, there have even been reports of BrS that have been unmasked by COVID-19 infection.²⁵

Association between COVID-19 treatment and cardiac medications

Some cardiac medications potentially affect in controlling coronaviruses with various mechanisms.

Chloroquine

Chloroquine is an antimalarial agent that is used as an anti-arrhythmic drug. Chloroquine inhibits SARS-CoV-2 by increasing endosomal pH, which creates an inappropriate environment for coronavirus replication and also blocks virus receptor binding by altering the terminal glycosylation of ACE-2.²⁶ Chloroquine-related cardiotoxicity manifests clinically as restrictive or dilated cardiomyopathy or conduction abnormalities. Chloroquine and hydroxychloroquine, which is a safer derivative of chloroquine, block Kv11.1 protein, which is the alpha subunit of a potassium ion channel.²⁷ Therefore, they can cause drug-induced long QT intervals, syncope.²⁸ However, this arrhythmogenic effect is most probable with long-term use of other arrhythmogenic medications like azithromycin, or in the setting of metabolic imbalance (e.g. hypokalemia or hypomagnesemia), renal insufficiency, congenital LQT patients, or overdose.

Also, chloroquine can increase the concentration of some beta-blockers such as metoprolol, carvedilol (Coreg), propranolol, or labetalol, hence shifting heart rate and blood pressure.²⁹ In these circumstances, holding class III antiarrhythmic drugs, close monitoring of electrolytes, and watchful monitoring of ECG would be reasonable. Otherwise, cardiac monitoring would have been even unnecessary.

ACE inhibitors (ACEIs) / Angiotensin II receptor blockers (ARBs)

ACEIs/ARBs are a subset of medications that administration in the setting of COVID-19 has been discussed extensively and are still controversial. Currently, in patients already on medications such as ACEI/ARB, decisions should be made carefully for continuing or stopping the current therapy; however, it is strongly recommended to continue these drugs during COVID-19 infection.³⁰ On the other hand, diabetic and hypertensive patients treated with ACE2-stimulating drugs such as thiazolidinediones and ibuprofen can increase the severity and mortality of COVID-19.^{31,32} Besides, nicotine inhalers or cigarette smokers are at higher risk of systolic and diastolic blood pressure elevation, and plasma ACE activity increase and result in a poorer outcome.

Anti-retroviral drugs

Anti-retroviral medications used to treat COVID-19 may interact significantly with cardiac drugs, hence it is necessary to consider appropriate dose modifications. For

example, lopinavir/ritonavir may lead to QT and PR interval prolongation, especially in the cases with baseline abnormality (long QT) or those taking other QT prolonging drugs.³³ Both ribavirin and lopinavir/ritonavir may influence on anticoagulant dosage. For example, ribavirin can increase or decrease warfarin levels or/and lopinavir/ritonavir may increase the levels of some drugs such as rivaroxaban, apixaban, or/and ticagrelor may decrease the levels of clopidogrel and prasugrel; therefore, precautions should be taken in the concomitant use of these medications to avoid bleeding or thrombosis.^{34,35}

HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

Statins have been proven to be involved in the immunomodulatory during the treatment of various autoimmune and infectious diseases. In COVID-19 outbreak, this class of medication is beneficial for the limitation of infection progression. Myopathy or rhabdomyolysis may induce due to the interaction of these drugs with lopinavir/ritonavir.³⁶ In other words, some members of this class including lovastatin and simvastatin are contraindicated in combination with lopinavir/ritonavir, while other statins, such as atorvastatin and rosuvastatin should be adjusted.

Corticosteroids

Corticosteroids like methylprednisolone are controversially used to treat critical cases of COVID-19; however, they cause fluid retention, electrolyte imbalance, and hypertension as well as interacting with warfarin. The role of steroids in COVID-19 management is very limited.^{37,38} Evidence suggest of steroids not only have no effect on mortality but also delay the clearance of the virus. However, fulminant myocarditis is one of the conditions that would benefit from corticosteroids.

COVID-19 and cardiovascular interventions

The COVID-19 crisis has been imposed great impacts on healthcare settings such as cardiac care. The high-risk procedures for airborne transmission include high flow oxygen, nebulization, bronchoscopy, open tracheal suctioning, intubation, extubation, and non-invasive positive pressure ventilation. Moreover, it might be necessary to perform some cardiac procedures such as transesophageal echocardiography (TEE), electrophysiological (EP) study, angiography, or cardiopulmonary resuscitation which could be a threaten for healthcare workers.³⁹ It should be emphasized to avoid unnecessary diagnostic tests such as requesting cardiac enzymes or echocardiography in these patients to minimize the working load imposed on healthcare workers. Sterilization of catheterization labs, EP labs, and operating rooms should also be rigidly performed. To limit potential exposure to suspected or confirmed COVID-19 infected patients, cardiac procedures should be categorized into semi-urgent, urgent, or emergent ones, depending on the severity of the patient's cardiac condition and its threat for life for outpatients.⁴⁰

Urgent, or emergent procedures

Urgent procedures are vital for decreasing the risk of cardiac related morbidity or mortality. In these conditions,

active screening and maintaining a high level of suspicion for COVID-19 infection is critical. Examples are as follows:⁴⁰ catheter ablation of hemodynamically compromising conditions such as ventricular tachycardia (VT) or supraventricular tachycardia (SVT) / atrial fibrillation (AF) / atrial flutter not responding to drugs or cardioversion; revision of malfunctioning pacemaker leads or changing generators critical for patient's survival; cardiac resynchronization therapy (CRT) in severe refractory heart failure as indicated according to guidelines; and TEE for urgent cardioversion.

Semi-urgent procedures

Semi-urgent procedures are not vital at present time but must be performed in a better condition. These procedures should also be done with appropriate personal protective equipment (PPE). Some examples are as follows:⁴¹ VT or SVT ablation in medically refractory patients and nonurgent cardiovascular implantable electronic device (CIED) generator replacement.

Elective procedures

Elective procedures are not included in the above criteria. These procedures can be postponed for several weeks or months later. Examples include:⁴⁰ premature ventricular complex (PVC), SVT, AF or atrial flutter ablation in stable patients, and CRT in stable individuals or CIED upgrading.

Electrophysiology (EP)

Electrophysiologists have an important role in community health due to arrhythmias as a great cause of cardiac visits. A significant percent of COVID-19 patients have been reported to have arrhythmias. Furthermore, some patients experience cardiac arrest or asystole during active or the convalescent phase of COVID-19.⁴² On the other hand, during visiting clinics or hospitals for individuals without COVID-19 cardiac problems, increase the risk of acquiring or transmitting the infection through droplet or airborne producing procedures which might be a great problem in this epidemic especially for higher risk patients such as the elderly, pregnant, and immunosuppressed cases.

Such exposure puts EP personnel and physicians at increased risk of exposure to COVID-19.⁴³ Therefore, contact between healthcare workers and COVID-19 patients should be decreased to limit this infection spread. One way to accomplish this purpose is by utilizing PPE. If possible, EP consults must be done without face-to-face contact and telehealth visits should be conducted. Non-urgent or non-emergent procedures should be delayed. But, if unavoidable to visit suspected or confirmed COVID-19 infected patients, limiting the duration of the visits and the number of personnel involved should be considered. All electrophysiologists should have a high degree of suspicion for COVID-19 in any patient they contract in the inpatient or outpatient setting. Every patient should be questioned about any symptoms such as fever, cough, and shortness of breath suggestive of COVID-19, or travel history and contact with sick people. In suspected COVID-19 infected patients PPE consisting of

a face mask, eye shield, gown, and gloves should be taken by all associated health care workers and an infectionist's consultation must be done.⁴⁴ The ventilation system and disinfection protocols of EP labs should be optimized to minimize nosocomial infections.

Cardiopulmonary resuscitation (CPR)

Inevitably conditions such as cardiopulmonary arrest might happen while CPR would be necessary for COVID-19 patients.⁴⁵ CPR should be performed with the least number of participants involved in the room of a cardiac arrest patient confirmed or suspected case of COVID-19, with the assurance that all involved personnels have put on proper PPE and consider airborne precautions. If possible, using video laryngoscopes is recommended to reduce the exposure time during tracheal intubation. Healthcare professionals are recommended to provide bag-valve-mask ventilation (BMV).

COVID-19 and myocardial infarction (MI)

Another important issue is the impact of COVID-19 on MI management.⁴⁶ Due to the global fear and reluctance to healthcare settings, hospital or outpatient visits have been significantly reduced since the beginning of the epidemic. Consequently, there occur large delays in the diagnosis and management of many diseases or conditions such as MI. Delays in any intervention necessary for this cardiac condition would affect the prognosis.⁴⁷ Also, even if reaching in time for intervention, the environment of catheterization laboratories can predispose to further contamination of the surrounding area, due to the positive pressure ventilation. Therefore, special precautions should be taken to avoid transmission. For cases in which COVID-19 patients develop ST-segment elevation MI, the risk-benefit ratio of primary percutaneous intervention vs fibrinolysis should be reconsidered.

Precautions

Although COVID-19 vaccine has not already been available, vaccination against influenza could prevent superinfections on COVID-19, which would worsen the situation.⁴⁸ Recommendations that seem to be efficient for individuals with the underlying cardiovascular disease include: performing strict hand hygiene and other reasonable precautions especially correct face mask wearing, staying indoors and self-quarantine, keeping on exercise, balancing their diet and having healthy eating, avoiding alcohol or illicit drugs, cleaning up their sleep hygiene, avoiding close contacts especially with sick people, regular taking of their cardiac medications, updating their vaccines, and immediate medical consult in case of associated symptoms occurrence.^{49–51}

COVID-19 and heart transplant (HT)

It is noteworthy that COVID-19 poses a significant challenge in heart transplantation, donor selection, immu-

nosuppression, and post-transplant management. Studies show that the risk of COVID-19 infection in heart transplant recipients is not higher than the general population if proper precautions are taken.⁵² Since few studies have been done in this population, the differences in symptoms, laboratory tests, and radiographic features have not been determined.⁵³ Also, solid organ transplantation (SOT) recipients such as heart transplant recipients are at greater risk of COVID-19 because of their potential anti-rejection immunosuppressive regimens. It is generally recommended to continue heart transplantation without changes in dose and type of immunosuppression in recipients who have not been infected with COVID-19 or have not been exposed to this infection in the last two to four weeks.⁵⁴ For donors, it is necessary to rule out having a current COVID-19 infection.^{55,56}

Conclusions

COVID-19 may cause serious cardiovascular complications comprising myocarditis, myocardial injury, MI, arrhythmia, heart failure, and cardiomyopathy. Reports are circulating that some COVID-19 medications may increase the risk of cardiac complications. Physicians need to increase awareness of these complications while treating COVID-19 cases.

Acknowledgements

All of the authors wish to thank Department of Infectious Diseases, Babol University of Medical Sciences, Iran.

Conflicts of interest

All authors declare no conflict of interest.

Funding body

None.

Ethical statement

The authors state that the research was conducted according to ethical standards.

References

1. Javanian M, Bayani M, Shokri M, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med* 2020;58:161–167.
2. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38:1504–1507.
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020;17:259–260.
4. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1446–1459.
5. Kumar S, Haqqani H, Wynn G, et al. Position Statement on the Management of Cardiac Electrophysiology and Cardiac Implantable Electronic Devices in Australia during the COVID-19 Pandemic: A Living Document. *Heart Lung Circ* 2020;29:e57–e68.
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666–1687.

7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934–943.
8. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two Cases of COVID-19 Related Cardiomyopathy in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100113.
9. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:247–250.
10. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463–1471.
11. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020;311:116–121.
12. Khayatzadeh SS. Nutrition and Infection with COVID-19. *Shahid-Sadoughi-Univ-Med-Sci* 2020;5:93–96.
13. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92:479–490.
14. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033–2040.
15. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:389–399.
16. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Early release – Detection of novel coronavirus By RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1337–1339.
17. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2020;96:387–391.
18. Gao L, Jiang D, Wen XS, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* 2020;21:83.
19. Mahajan K, Negi PC, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:929–931.
20. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;59:329–336.
21. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1003–1008.
22. Rout A, Chan A. A Case of COVID-19 Complicated by Venous Thromboembolism Despite Being on Prophylactic Anticoagulation. *J Med Cases* 2020;11:189–191.
23. He J, Wu B, Chen Y, et al. Characteristic ECG manifestations in patients with COVID-19. *Can J Cardiol* 2020;36:966.e1–966.e4.
24. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2020;17:1456–1462.
25. Tsimploulis A, Rashba E, Rahman T, et al. Medication unmasked Brugada syndrome and cardiac arrest in a COVID-19 patient. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:554–557.
26. Singh R, Vijayan V. Chloroquine: A Potential Drug in the COVID-19 Scenario. *Trans Indian Natl Acad Eng* 2020;5:399–410.
27. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
28. Roy S, MainakMukhopadhyay. Ventricular Arrhythmia Risk Based on Ethnicity in COVID-19 Patients on Hydroxychloroquine and Azithromycin Combination: Viewpoint. *SN Compr Clin Med* 2020 Jun 27:1–6.
29. Fatima S, Bukhari S, Pacella J. The cardiovascular implications of COVID-19: A Comprehensive Review. *Medical Research Archives* 2020;8(5).
30. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:31.
31. Moore N, Carleton B, Blin P, et al. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf* 2020;43:611–614.
32. Kutti Sridharan G, Kotagiri R, Chandiramani VH, et al. COVID-19 and Avoiding Ibuprofen. How Good Is the Evidence? *Am J Ther* 2020;27:e400–e402.
33. Crotti L, Arbelo E. COVID-19 treatments, QT interval, and arrhythmic risk: The need for an international registry on arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17:1423–1424.
34. Schulman S. Inhibition of Warfarin Activity by Ribavirin. *Ann Pharmacother* 2002;36:72–74.
35. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020;18:1320–1323.
36. Askin L, Tanriverdi O, Askin HS. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:817–822.
37. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: A systematic review of the literature. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:170.
38. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
39. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020)
40. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm* 2020;17:e233–e241.
41. Davis G, Adlan A. COVID-19: Impact on cardiac procedural services. 2020.
42. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Can J Cardiol* 2020;36:1068–1080.
43. Mazzone P, Peretto G, Radinovic A, et al. The COVID-19 challenge to cardiac electrophysiologists: optimizing resources at a referral center. *J Interv Card Electrophysiol* 2020 May 18:1–7. doi: 10.1007/s10840-020-00761-7. Epub ahead of print. PMID: 32425656; PMCID: PMC7232930.
44. Matos RI, Chung KK. DoD COVID-19 Practice Management Guide: Clinical Management of COVID-19. Defense Health Agency Falls Church United States; 2020.
45. Mahase E, Kmietowicz Z. Covid-19: doctors are told not to perform CPR on patients in cardiac arrest. *BMJ* 2020 Mar 29;368:m1282.
46. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1375–1384.
47. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020;46:1111–1113.
48. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* 2020;57:759–764.
49. Feng S, Shen C, Xia N, et al. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med* 2020;8:434–436.
50. Güner R, Hasanoğlu I, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turk J Med Sci* 2020;50:571–577.
51. McAleer M. Prevention is better than the cure: Risk management of COVID-19. *J Risk Financial Manag* 2020;13:46.
52. Singhvi A, Barghash M, Lala A, et al. Challenges in Heart Transplantation during COVID-19: A Single Center Experience. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:894–903.
53. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, et al. Early experience of COVID-19 in 2 heart transplant recipients: Case reports and review of treatment options. *Am J Transplant* 2020;20:2916–2922.
54. DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in Heart Transplantation in the Era of COVID-19. *Circulation* 2020;141:2048–2051.
55. Zhang H, Dai H, Xie X. Solid Organ Transplantation During the COVID-19 Pandemic. *Front Immunol* 2020;11:1392.
56. Chen CY, Chen SF, Hollander SA, et al. Donor heart selection during the COVID-19 pandemic: a case study. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:497–498.

FORXIGA: PRVNÍ A JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO LÉČBU SRDEČNÍHO SELHÁNÍ^{1,4-6**}


forxiga[®]
(dapagliflozin)


xigduo[™]
(dapagliflozin
a metformin HCl)

SNIŽTE GLYKÉMII A CHRAŇTE SRDCE A LEDVINY - JIŽ DNES^{*1}



LÉČBA DNES



OVLIVNÍ BUDOUCNOST

**FORXIGA A XIGDUO VÝZNAMNĚ SNIŽUJÍ
RIZIKO KARDIORENÁLNÍCH KOMPLIKACÍ
U ŠIROKÉ POPULACE PACIENTŮ S DM 2. TYPU^{1,2}**

**Hrazeno
s INZ³**



27% snížení hospitalizací
pro srdeční selhání¹



47% snížení rizika
progrese nefropatie¹



Významné a dlouhodobé snížení
HbA_{1c}, hmotnosti a krevního tlaku¹

Účinnost dapagliflozinu prokázána pro eGFR > 45 ml/min/1,73 m².

Při eGFR < 60 nemá být přípravek nasazen, léčba má být ukončena při eGFR trvale nižší než 45 ml/min/1,73 m².¹

AstraZeneca 

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 5 mg potahované tablety, FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy. Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Diabetes mellitus 1. typu (DM1) - u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k inzulínu u pacientů s BMI ≥ 27 kg/m², pokud podávání samotného inzulínu při optimalizaci léčby nevede k adekvátní kontrole glykémie. Srdeční selhání (SS) - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. DM1 - 5 mg jednou denně, pouze jako přídavná léčba k inzulínu. Léčba má být zahájována a kontrolována specialisty na léčbu diabetu 1. typu. SS - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Glykemická účinnost je závislá na funkci ledvin, a proto léčba nemá být zahájována za účelem zlepšení glykemické kontroly u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. U pacientů se SS a s poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) jsou s dapagliflozinem pouze omezené zkušenosti. U pacientů se SS a DM2 je třeba zvážit další léčbu snižující glykémii, pokud hodnota GFR trvale klesne pod 45 ml/min. Dapagliflozin nebyl studován u pacientů se SS a DM1. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. DM2 - U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. DM1 - V klinických studiích s dapagliflozinem měli pacienti s DM1 vyšší výskyt příhod DKA než ve skupině s placebem. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. U pacientů s DM1 a známým rizikem křečů nebo závažné hypoglykémie, může být nezbytné snížit dávku inzulínu v době zahájení léčby dapagliflozinem, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémie byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, DKA (DM1, u DM2 vzácně), závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Bezpečnostní profil dapagliflozinu u subjektů se SS a DM1 byl podobný profilu bezpečnosti dapagliflozinu u subjektů s DM2. Výjimkou byl vyšší výskyt příhod DKA ve studiích s DM1. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistr, 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/004-005, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 11. 2020. © AstraZeneca 2020. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03112020API. Přípravek Forxiga 5 mg není v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>

Zkrácená informace o léčivém přípravku XIGDUO® 5 mg/850 mg potahované tablety, XIGDUO® 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu (DM2) jako doplněk k dietnímu a režimovému opatření u pacientů, u kterých není glykémie dostatečně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, k léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykémie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky, u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min): jedna tableta dvakrát denně. U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem má být celková denní dávka dapagliflozinu 10 mg a dávka metforminu stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka dosud užívaná. GFR má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin: - Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg a má být rozdělena do 2-3 denních dávek. Maximální denní dávka dapagliflozinu je 10 mg. Léčba nemá být zahájena u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. Maximální dávka dapagliflozinu při GFR 45-59 ml/min je 10 mg, maximální denní dávka metforminu je 2000 mg. Zvláště u starších pacientů je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy. Přípravek Xigduo se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater. Přípravek Xigduo se podává dvakrát denně v průběhu jídla. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; s jakýmkoliv typem akutní metabolické acidózy (laktátová, diabetická ketoacidóza); diabetickým předkomatózním stavem; závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min); akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok); akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; poruchou funkce jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. Doporučuje se monitorovat funkci ledvin před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo závažného akutního onemocnění a je doporučeno u nich monitorovat ketony (přednostně z krve). U pacientů užívajících SGLT2i, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Ve studiích s jiným SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení operace či zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření a za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné opakování podávání dávek dapagliflozinu a metforminu zdravým dobrovolníkům nemělo zásadně farmakokinetiku dapagliflozinu nebo metforminu. Dapagliflozin - může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Metformin - konzumace alkoholu a přípravků s alkoholem se má vyloučit. Doporučuje se pečlivě monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky a beta-2-agonisty. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s přípravky, které způsobují hypoglykémii. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie, zejména při kombinované léčbě se sulfonylmočovinou či přidáním k inzulínu, dále gastrointestinální symptomy. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginální, balanitida) a močových cest, poruchy chuti, závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/Aclar/Al blistr. 60, resp. 196 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010, EU/1/13/900/012. **Datum revize textu:** 19. 11. 2019. © AstraZeneca 2019. Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19112019API. Přípravek Xigduo je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz.

*LP Forxiga, Xigduo prokázaly signifikantní snížení hospitalizací pro srdeční selhání, progresi chronického onemocnění ledvin a vzniku a progresi albuminurie¹

**LP Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.¹

Reference: 1. SmPC přípravků Forxiga, Xigduo. 2. Persson F et al., CVD-REAL Nordic, Diabetes Obesity and Metabolism 2017. DOI: 101111/dom13077. 3. SÚKL, www.sukl.cz.

4. SPC Invokana. 5. SPC Jardiance. 6. SPC Steglatro.

Dapagliflozin a srdeční selhání

(Dapagliflozin and heart failure)

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 11. 2020

Přijat: 15. 11. 2020

Dostupný online: 23. 11. 2020

Klíčová slova:

Dapagliflozin

Inhibitory SGLT2

Renální funkce

Srdeční selhání

SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu je často přítomen u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V posledních letech byly zaznamenány významné pokroky v léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s několika antidiabetiky s neutrálními, či dokonce pozitivními kardiovaskulárními účinky. Především ovlivnění srdečního selhání některými z nich, jako jsou inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). Odborné stanovisko Evropské kardiologické společnosti/Asociace srdečního selhání bylo publikováno v říjnu 2019 a v červnu 2020.

Dapagliflozin, představitel inhibitorů SGLT2, byl testován ve třech velkých mortalitních klinických studiích DECLARE, DAPA-HF a ve studii DAPA-CKD. Přinášíme hlavní výsledky těchto klinických studií, především se zaměřením na dapagliflozin a ovlivnění srdečního selhání.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with chronic heart failure and is associated with high morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of T2DM and cardiovascular diseases. Several new glucose lowering drugs have shown either neutral or positive cardiovascular effect especially on hospitalisations, but also on mortality. Some of these drugs have safety characteristics with strong practical implication in heart failure, for example dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) and sodium-glucose co-transporters type 2 inhibitors (SGLT-2). Position paper of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association was published in October 2019 and in June 2020.

Dapagliflozin as a representative of SGLT2 inhibitors was tested in three big clinical trials DECLARE, DAPA-HF, and DAPA-CKD. We present the main results of these trials, with the main attention of the influence of dapagliflozin on heart failure.

Keywords:

Dapagliflozin

Heart failure

Renal functions

SGLT2 inhibitors

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je často přítomen (20–40 %) u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou.^{1,2} Zvýšený glykovaný hemoglobin je jedním z ukazatelů prognózy neléčených diabetiků. Jakmile však začnou být léčeni perorálními antidiabetiky, vztah mezi glykovaným hemoglobinem a prognózou přestává být lineární. Za optimální se v současné době považuje hodnota glykovaného hemoglobinu 7,0–7,9 % a tuto optimální kontrolu doporučují i evropské guidelines pro léčbu srdečního selhání z roku 2016,^{3,4} i když někteří autoři tuto těsnou kontrolu zpochybňují a vysvětlují to zvýšeným rizikem hypoglykemie. Společně s glykemií by měla být samozřejmě správná kontrola krevního tlaku, hmotnosti a cholesterolu.^{5,6}

Nová perorální antidiabetika, jako jsou inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) však mají pravděpodobně ještě i jiný kardiovaskulární efekt, než je kontrola diabetes mellitus, a mluvíme o pleiotropním účinku, který zahrnuje např. renoprotektivní účinek (inhibitory SGLT2), hypolipidemický účinek (všechny tři skupiny), gastrointestinální účinek (inhibitory DPP-4 a agonisté receptoru pro GLP-1), účinek na játra a pankreas (všechny tři skupiny), antihypertenzní účinek (všechny tři skupiny) či přímý efekt na srdeční metabolismus (inhibitory SGLT2). Kardiovaskulární klinické studie z posledních let prokázaly

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: jindrich.spinar@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.103

ly pozitivní efekt na snížení morbiditu a mortality především u agonistů receptoru pro GLP-1 a inhibitorů SGLT2.⁶

Již od roku 2008 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) vyžadují u nových perorálních antidiabetik průkaz kardiovaskulární bezpečnosti, protože některé klinické studie naznačovaly možnost zvýšení kardiovaskulárních příhod, především srdečního selhání. Většina klinických studií měla jako primární cílový ukazatel mortalitu, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozkovou příhodu a jako kombinovaný cílový ukazatel hospitalizace pro srdeční selhání. Ve většině těchto studií měli nemocní diabetes mellitus 2. typu a současně byli v kardiovaskulární sekundární prevenci, v poslední době se však objevují i studie u nemocných v primární prevenci, a dokonce bez diabetes mellitus.^{5,7–11}

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SGLT2)

Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin a ertugliflozin) působí zcela jiným principem než inhibitory DPP-4 a agonisté receptoru pro GLP-1, a to inhibicí renální reabsorbce glukózy. Tyto přípravky v klinických studiích prokázaly nejvíce kardioprotektivní efekt (tabulka 1) a odborné stanovisko ESC k jejich užití bylo publikováno v letošním roce.^{5,11}

V první z těchto studií EMPA-REG OUTCOME s empagliflozinem u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci došlo ke 14% snížení primárního cílového ukazatele s 38% snížením celkové mortality (3,7 % vs. 5,9 %) a současně s významným snížením hospitalizací pro srdeční selhání (2,7 % vs. 4,1 %).¹² Tyto vysoce pozitivní výsledky potvrzuje i metaanalýza studií s empagliflozinem. Proto je empagliflozin doporučen již v guidelines pro léčbu srdečního selhání z roku 2016.^{3,4,13}

Program CANVAS zahrnuje celkem dvě studie CANVAS a CANVAS-R, kdy 66 % nemocných je v sekundární prevenci a 34 % v primární prevenci.¹⁴ Léčba canagliflozinem signifikantně o 14 % snížila primární cílový ukazatel oproti placebo, hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 33 %.

Podobně studie CREDENCE s canagliflozinem prokázala pozitivní efekt tohoto léku především na renální funkci s 34% redukcí zhoršení ledvinových funkcí u nemocných na optimální dávce inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo All antagonistů. Navíc tato studie prokázala významné snížení primárního cílového ukazatele a hospitalizací pro srdeční selhání (poměr rizik [HR] 0,69, interval spolehlivosti [CI] 0,57–0,83, $p < 0,01$), což potvrzuje teorii, že inhibitory SGLT2 by mohly být kardiorenálně protektivní a snižovat množství hospitalizací pro srdeční selhání i u nemocných se sníženými renálními funkcemi.

Konečné výsledky studie DECLARE byly prezentovány na kongresu American Heart Association (AHA) v Chicagu v listopadu 2018 a současně publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*.^{9,15,16}

Během run-in periody bylo zařazeno 25 698 nemocných, ze kterých 17 160 splnilo vstupní kritéria, z toho 6 971 (40,6 %) mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo více rizikových faktorů. Celkem 3 962 nemocných ukončilo studii předčasně, na dapagliflozinu 1 811 z 8 574 (21,1 %), na placebo 2 151 z 8 569 (25,1 %) a celková doba sledování dosáhla 69 547 paciento-roků.

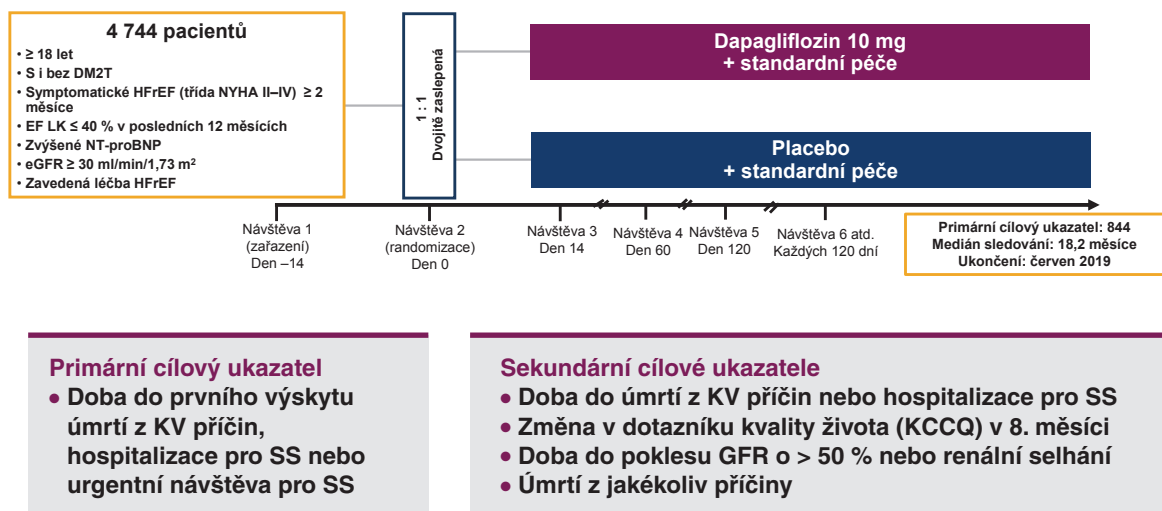
Dapagliflozin měl pozitivní vliv na různé kardiovaskulární rizikové faktory: pacienti na dapagliflozinu měli nižší hodnotu glykovaného hemoglobinu, během studie navíc 9,5 % nemocných na dapagliflozinu dostalo léčbu agonisty receptoru pro GLP-1 a 11,4 % na placebo. Otevřenou léčbu inhibitory SGLT2 dostalo na dapagliflozinu 3,4 %, zatímco na placebo 6,1 %. Nemocní na dapagliflozinu měli nižší hmotnost o 1,8 kg, nižší systolický krevní tlak o 2,7 mm Hg a nižší diastolický krevní tlak o 0,7 mm Hg.

Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro noninferioritu pro MACE (závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a ischemická cévní mozková příhoda) (8,8 % vs. 9,4 %, $p < 0,001$ pro noninferioritu). Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizací pro srdeční selhání (4,9 % vs. 5,8 %, $p = 0,005$), což byla jasná superiorita pro dapagliflozin. Tento cíl byl splněn především díky nižšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a tento výsledek byl podobný u ne-

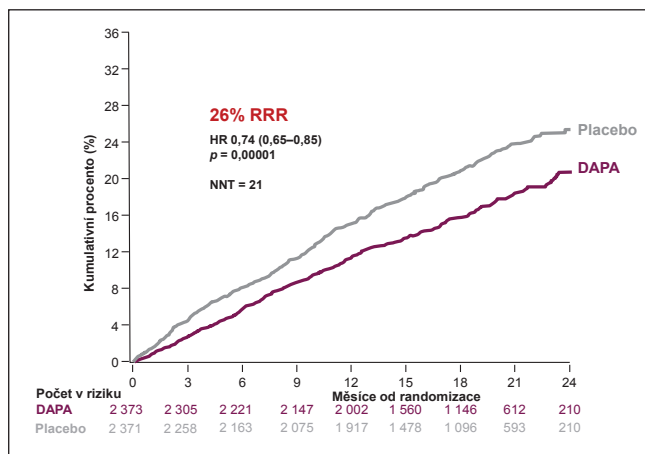
Tabulka 1 – Studie s inhibitory SGLT-2

Medikace	Studie	Počet pacientů	Charakteristika pacientů	Hospitalizace pro srdeční selhání (HR, 95% interval spolehlivosti)	p
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	7 020	Potvrzené ASKVO	0,65 (0,50–0,85)	0,002
Empagliflozin	EMPEROR-Reduced	3 730	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	0,65–0,86	0,001
Canagliflozin	CANVAS	10 142	Potvrzené ASKVO v 66 %, rizikové faktory v 34 %	0,67 (0,52–0,87)	–
Canagliflozin	CREDENCE	4 401	Renální onemocnění	0,61 (0,47–0,80)	< 0,001
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	17 160	Potvrzené ASKVO v 41 %, rizikové faktory v 59 %	0,73 (0,61–0,88)	–
Dapagliflozin	DAPA-HF	4 744	Symptomatické srdeční selhání	0,70 (0,59–0,83)	0,009
Dapagliflozin	DAPA-CKD	4 304	Snížené renální funkce	0,71 (0,55–0,92)	0,009

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; HR – poměr rizik.



Obr. 1 – Uspořádání studie DAPA-HF. Posouzení dapagliflozinu u nemocných s chronickým HFrEF s i bez DM2T.^{3,7,12,23} DM2T – diabetes mellitus 2. typu; EF – ejekční frakce; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; KV – kardiovaskulární; LK – levá komora; SS – srdeční selhání.



Obr. 2 – Primární cílový ukazatel: úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva pro srdeční selhání. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; NNT – number needed to treat; RRR – snížení relativního rizika.

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

mocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním i bez něj (7,8 % vs. 9,3 %) a u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory bez kardiovaskulárního onemocnění (2,8 % vs. 3,4 %). Samozřejmě u nemocných s vícečetnými rizikovými faktory byl tento výskyt téměř třikrát nižší než u nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním. U nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním byl výskyt MACE 13,9 % vs. 15,3 %, zatímco u nemocných pouze s rizikovými faktory se nelišil (5,3 % vs. 5,2 %).

Renální kompozitní cílový ukazatel byl 4,3 % na dapagliflozinu a 5,6 % na placebo ($p < 0,01$), počet úmrtí byl statisticky nevýznamně nižší na dapagliflozinu 6,2 % vs. 6,6 %. Během celé studie došlo k 3 724 (43,4 %) nežádoucím účinkům u nemocných léčených dapagliflozinem a u 3 871 (45,2 %) nemocných na placebo, z čehož jako závažné bylo

hlášeno 2 925 (34,1 %) účinků na dapagliflozinu a 3 100 (36,2 %) na placebo. Hypoglykemií bylo méně při aktivní léčbě: 58 (0,7 %) dapagliflozin, 83 (1,0 %), placebo ($p = 0,02$), naopak ketoacidóza bylo při aktivní léčbě více: 27 (0,3 %), resp. 12 (0,1 %) ($p = 0,02$). Tento výskyt byl ale celkově tak nízký, že z něj nelze dělat větší závěry. Zhoršení renálních funkcí bylo častější na placebo, urogenitální infekce na dapagliflozinu. Fourniérová gangréna (polymikrobiální infekce mužského genitálu) byla zaznamenána v jednom případě u pacientů léčených dapagliflozinem a v pěti případech pacientů užívajících placebo. Výskyt nádorového onemocnění močového měchýře byl v 0,3 % na dapagliflozinu a v 0,5 % na placebo ($p = 0,02$).

Na studii DECLARE navazuje studie DAPA-HF prezentovaná na kongrese ESC v Paříži na začátku září 2019. Studie DAPA-HF je první klinická studie s inhibitory SGLT2 dapagliflozinem u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus. Studie screenovala 8 134 nemocných a randomizovala 4 744 nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ($< 40\%$) na dapagliflozin 10 mg (2 373 nemocných) a placebo (2 371 nemocných), přidané ke standardní léčbě inhibitory ACE, AII antagonisty nebo sacubitril/valsartanem (94 %), k beta-blokátorům (96 %) a blokátorům mineralokortikoidních receptorů (71 %). Uspořádání studie ukazuje obrázek 1. Primárním cílovým ukazatelem bylo zhoršení srdečního selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Průměrná doba sledování dosahovala 18,2 měsíce. Základní charakteristika nemocných byla podobná registrům srdečního selhání a polovina nemocných (58 %) neměla diabetes mellitus. Průměrný věk byl 66 let a 23 % bylo žen. Průměrná ejekční frakce byla 31 %, 68 %, resp. 67 % nemocných bylo ve třídě NYHA (New York Heart Association) II, 31 %, resp. 32 % ve třídě NYHA III a 1 % ve třídě NYHA IV (tabulky 2 a 3).

Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání či urgentní návštěva pro srdeční selhání a dapagliflozin snížil tento primární cílový ukazatel o 26 % ($p < 0,00001$) (obr. 2). První epizoda zhoršení pro srdeční selhání byla

Tabulka 2 – Vstupní charakteristika ve studii DAPA-HF

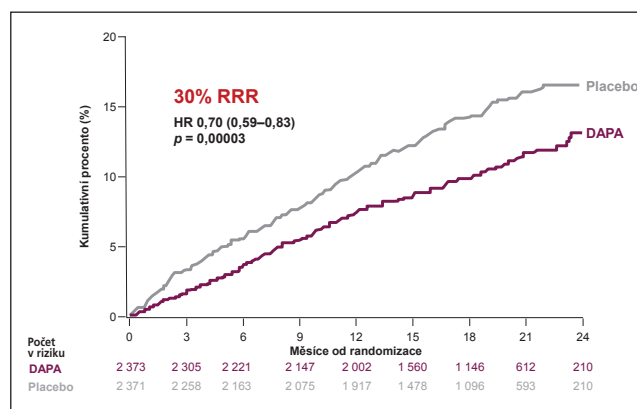
	Dapagliflozin (n = 2 373)	Placebo (n = 2 371)
Věk (roky)	66,2 ± 11,0	66,5 ± 10,8
Ženy, n (%)	564 (23,8)	545 (23,0)
BMI (kg/m ²)	28,2 ± 6,0	28,1 ± 5,9
Běloši	1 662 (70 %)	1 671 (70,5 %)
NYHA, n (%)		
II	1 606 (67,7)	1 594 (67,4)
III	747 (31,5)	751 (31,7)
IV	20 (0,8)	23 (1,0)
Srdeční frekvence	71,5 ± 11,6	71,5 ± 11,8
STK (mm Hg)	122,0 ± 16,3	121,6 ± 16,3
Ejekční frakce (%)	31,2 ± 6,7	30,9 ± 6,9
Medián NT-proBNP (pg/ml)	1 428	1 446
Fibrilace síní, n (%)	916 (38,6)	902 (38,0)
Hospitalizace pro srdeční selhání, n (%)	1 124 (47,4)	1 127 (57,3)
Diabetes mellitus, n (%)	993 (41,8)	990 (41,8)
GFR průměr (ml/min/1,73 m ²)	66,0 ± 19,6	65,5 ± 19,3
ICD, n (%)	622 (26,2)	620 (26,1)
BIV, n (%)	190 (8,0)	164 (5,9)

BIV – biventrikulární stimulace; BMI – index tělesné hmotnosti; GFR – glomerulární filtrace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; NYHA – New York Heart Association; STK – systolický krevní tlak.

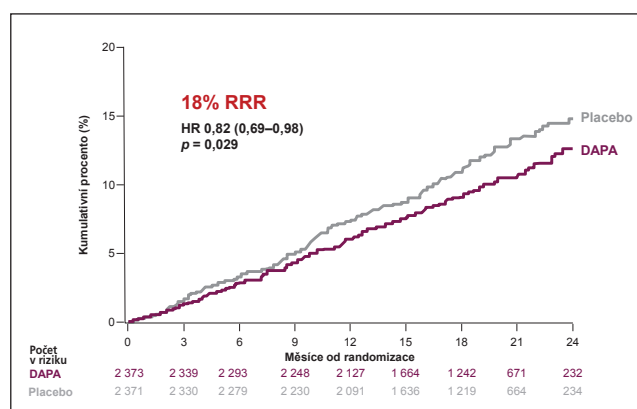
Tabulka 3 – Vstupní medikace pro srdeční selhání a diabetes mellitus ve studii DAPA-HF

	Dapagliflozin (n = 2 373)	Placebo (n = 2 371)
Medikace pro srdeční selhání, n (%)		
Diuretika	2 216 (93,4)	2 217 (93,5)
Inhibitory ACE	1 332 (56,1)	1 329 (56,1)
Sartany	675 (28,4)	632 (26,7)
Sacubitril/valsartan	250 (10,5)	258 (10,9)
Beta-blokátory	2 278 (96,0)	2 280 (96,2)
Blokátory mineralokortikoidních receptorů	1 696 (71,5)	1 674 (70,6)
Digitalis	445 (18,8)	442 (18,6)
Medikace na snížení glykemie, n (%) (jen pro nemocné s DM)		
Biguanidy	504 (50,8)	512 (51,7)
Sulfonylurea	228 (23,0)	210 (21,2)
Inhibitory DPP-4	161 (16,2)	149 (15,1)
Agonisté receptoru pro GLP-1	11 (1,1)	10 (1,0)
Inzulín	274 (27,6)	266 (26,9)

ACE – angiotenzin konvertující enzym; DM – diabetes mellitus; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1. Poznámka: 993 (41,8 %) nemocných na dapagliflozinu a 990 (41,7 %) na placebo mělo diabetes mellitus.

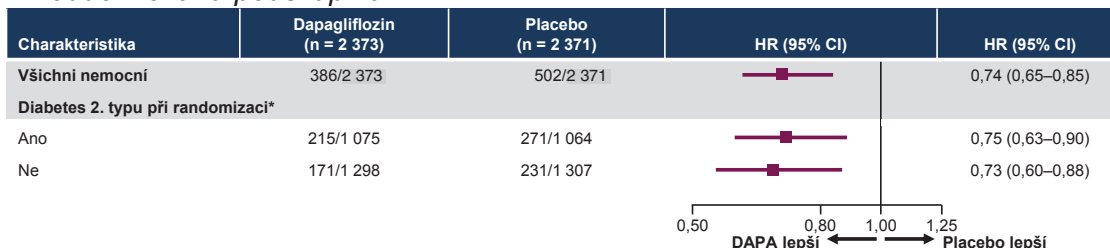
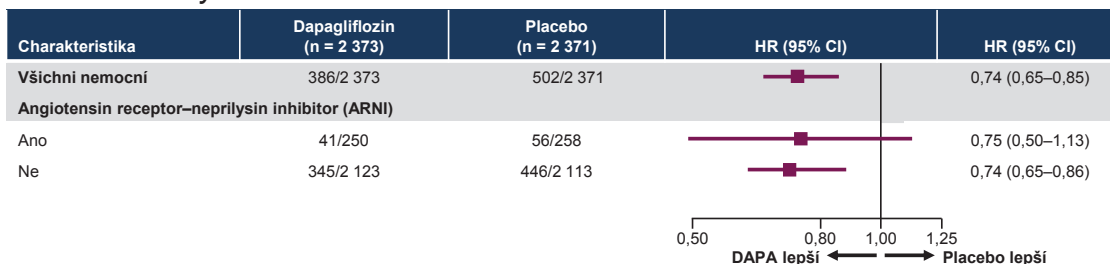
**Obr. 3 – Součásti primárního cílového ukazatele: první epizoda zhoršení srdečního selhání. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; RRR – snížení relativního rizika.**

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

**Obr. 4 – Součásti primárního cílového ukazatele: úmrtí z kardiovaskulárních příčin. DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; RRR – snížení relativního rizika.**

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

snížena o 30 % ($p < 0,00003$) (obr. 3) a riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 18 % ($p = 0,029$) (obr. 4). O 17 % bylo sníženo i riziko celkového úmrtí ($p = 0,022$). Zajímavé bylo, že nebyl zaznamenán rozdíl u nemocných s diabetes mellitus 2. typu či bez diabetu, ani podle toho, zda užívali či neužívali ARNI (sacubitril valsartan – angiotensin receptor–neprilysin inhibitor) (obr. 5). Bezpečnostní profil dapagliflozinu byl vynikající, pro nežádoucí příhody byla léčba přerušena u 4,7 % pacientů užívajících dapagliflozin a u 4,9 % pacientů užívajících placebo. U pacientů s renální insuficiencí se vyskytly nežádoucí příhody v 6,5 % na dapagliflozinu a v 7,2 % na placebo. Velmi významné bylo hodnocení kvality života, kdy na dapagliflozinu se zlepšilo o 15 % více nemocných ($p < 0,001$) a zhoršilo se o 16 % méně nemocných ($p < 0,001$). Autoři uzavírají, že inhibitory SGLT2 (dapagliflozin) se v budoucnosti stanou léky pro chronické srdeční selhání s i bez diabetes mellitus.^{11,17,18} Je však nutné upozornit i na možnou polypragmazi, pacienti se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) by měli užívat: kyselinu acetylsalicylovou ± ticagrelor/prasugrel, diuretikum, beta-blokátor, spironolakton, sacubitril/

Předdefinovaná podskupina*Post-hoc analýza*

Obr. 5 – Analýza podskupin podle výskytu diabetes mellitus či užívání ARNI. HR – poměr rizik.

* Definice diabetes mellitus 2. typu – buď anamnéza DM 2. typu, nebo $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ při randomizaci.

McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France.

valsartan (inhibitor ACE nebo sartan), statin a inhibitor SGLT2 = minimálně devět tablet za den, spíše více. Přesto ale data pro dapagliflozin jsou naprosto přesvědčivá.¹⁹

Na evropském kardiologickém sjezdu v září 2020 byla publikována data ze studie EMPEROR-Reduced s podobným uspořádáním, ale s empagliflozinem. Tato studie potvrdila snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ale neprokázala snížení mortality.^{20,21} Studie DAPA-HF a EMPEROR-Reduced jsou tedy dvě velké mortalitní studie s inhibitory SGLT2 u srdečního selhání s i bez diabetes mellitus, a očekává se proto změna v indikaci pro inhibitory SGLT2 v této indikaci na IA – tedy jsou vždy indikovány. Tomu odpovídá i postavení FDA v USA, který v květnu letošního roku schválil dapagliflozin pro léčbu srdečního selhání a vydal pozitivní hodnotící zprávu pro dapagliflozin v léčbě HFrEF.²²

Na podzim roku 2020 byla publikována třetí velká mortalitní studie s dapagliflozinem, tentokrát u nemocných s chronickým renálním selháním s i bez diabetes mellitus 2. typu.²³ Studie randomizovala 4 304 nemocných s odhadovanou glomerulární filtrací 25–75 ml/min/1,73 m² na 10 mg dapagliflozinu denně nebo placebo. Primárním cílovým ukazatelem byl pokles glomerulární filtrace o 50 % nebo terminální selhání ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin.

Průměrná doba sledování činila 2,4 roku a primární cílový ukazatel se vyskytl u 197 z 2 152 nemocných (9,2 %) ve skupině léčené dapagliflozinem oproti 312 z 2 152 nemocných (14,5 %) ve skupině na placebo (CI 0,51–0,72, $p < 0,001$). Sekundární cílový ukazatel představoval pokles renálních funkcí o 50 %, terminální selhání ledvin či úmrtí z renálních příčin dosahoval 0,56 (CI 0,45–0,68, $p < 0,001$) a cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin či hospitalizace pro srdeční selhání byl 0,71 (CI 0,55–0,92, $p = 0,009$). Zemřelo 101 nemocných (4,7 %) na dapagliflozi-

nu a 146 (6,8 %) na placebo (CI 0,53–0,88, $p = 0,004$). Celkový počet primárních cílových ukazatelů a sekundárních cílových ukazatelů byl bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus 2. typu. Tato studie potvrzuje bezpečnost léčby dapagliflozinem u nemocných se sníženými renálními funkcemi.

Závěr

Dapagliflozin, představitel inhibitorů SGLT2, byl testován ve třech velkých mortalitních klinických studiích DECLARE, DAPA-HF a ve studii DAPA-CKD. Studie DECLARE potvrzuje účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u nemocných s diabetes mellitus 2. typu s vysokým aterosklerotickým rizikem nebo s prokázanou aterosklerotickou nemocí, studie DAPA-HF u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus 2. typu a studie DAPA-CKD u nemocných se sníženými renálními funkcemi s i bez diabetes mellitus. Dne 5. 11. 2020 byla schválena indikace léčivého přípravku Forxiga® (dapagliflozin) pro léčbu srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí Evropskou lékovou agenturou. Ještě ke konci roku 2020 nebo začátkem roku 2021 očekáváme schválení inhibitorů SGLT2 u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus s indikací IA.

Literatura

1. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
4. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:1169–1186.
5. Seferovic PM, Frangou G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1495–1503.
6. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety new glucose lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196–213.
7. McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019;21:665–675.
8. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579–1588.
9. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e530–e568.
10. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie DECLARE potvrdila příznivý efekt dapagliflozinu. *Kardiolog Rev* 2019;21:7–14.
11. Táborský M, Linhart A, Pyszkowski J, et al. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykémie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – souhrn dokumentu připravený ČKS. *Cor Vasa* 2020;62:521–526.
12. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–1122.
13. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Glifloziny – naděje pro diabetiky s kardiovaskulárním onemocněním. *Acta Medicinæ* 2018;11:71–77.
14. Neal B, Perkovic P, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
15. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Léčba diabetes mellitus u kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Medicinæ* 2019;12:48–53.
16. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137:119–129.
17. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR-Reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2020;2:62–66.
18. Wiviott SD, Raz M, Bonaca O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trial. *Lancet* 2019;393:31–39.
20. Niessner A, Tamargo J, Koller L, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2018;39:2274–2281.
21. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Co je nového v diagnostice a léčbě chronického srdečního selhání. *Zdravotnické noviny speciál. Kardiabetes* 2019:26–27.
22. Melillo G. FDA approves dapagliflozin to treat heart failure, breaking new ground in SGLT2 competition. *AJMC* 2020;1.
23. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.

15 let prokázané
účinnosti



Rychlá kontrola srdeční frekvence

Zlepšení kontroly srdeční frekvence^{1,2}

Pouze omezený účinek na krevní tlak pro širší klinické využití^{2,3,4}

Výrazné a rychlé snížení srdeční frekvence pro účinnou kontrolu²

Vysoce kardioselektivní β -blokátor pro vyšší bezpečnost^{1-3,4,5}

Extrémně nízký poločas eliminace pro individuální nastavení dávky³

Jednoduché dávkování pro maximální pohodlí¹

Příprava / Ředění

1 lahvička s práškem Rapibloc® 300 mg

+ 50 ml

- Roztok NaCl 9 mg/ml (0,9 %)
- nebo**
- Ringerův roztok
- nebo**
- Ringerův laktátový roztok

= 50 ml roztoku pro kontinuální infuzi



LDL202_1120CZ

Konečná koncentrace: 6 mg/ml

1. Summary of Rapibloc® Product Characteristics, current version. **2.** Krumpl G., et al.: Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73:417-428. **3.** Plosker G.L.: Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. Drugs 2013; 73:959-977. **4.** Okajima M., et al.: Landiolol, an ultra-short-acting β 1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. World J Crit Care Med 2015 Aug 4; 4(3):251-257. **5.** Tsuchiya H., et al.: Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective β 1-blocker, with biomimetic membranes: comparisons with β 1-selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol. Front Pharmacol 2013 Dec 2; 4:150.

Název přípravku: Rapibloc 300 mg prášek pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje landiolol hydrochlorid 300 mg. **Indikace:** Supraventrikulární tachykardie a rychlá kontrola komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo síňovým flutterem v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností (např. u dekompenzované sinusové tachykardie) kdy je žádoucí kontrola rychlé srdeční frekvence specifickou intervencí. **Dávkování a způsob podání:** Dospělým se aplikuje nitrožilní infuzí o rychlosti 10-40 μ g/kg/min, v případě potřeby rychlého nástupu účinku je možné zpočátku aplikovat dávku 100 μ g/kg během 1 minuty a teprve poté navázat nitrožilní infuzí o rychlosti 10-40 μ g/kg/min. Maximální rychlost infuze je 80 μ g/kg/min. U pacientů s dysfunkcí levé komory (LVEF <40 %, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3-4), se pro dosažení kontroly srdečního rytmu zpočátku aplikuje rychlostí 1 μ g/kg/min a rychlost lze postupně zvyšovat za důkladného sledování krevního tlaku až na 10 μ g/kg/min. Délka aplikace nemá překročit 24 hodin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na landiolol nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Závažná bradykardie (pod 50 tepů/min), sick sinus syndrom, AV blokáda vyššího stupně (bez kardiostimulace), kardiogenní šok, závažná hypotenze, dekompenzované srdeční selhání (pokud nesouvisí s arytmií), plicní hypertenze, neléčený feochromocytóm, akutní astmatický záchvat, závažná nekontrolovaná metabolická acidóza. **Zvláštní upozornění:** Opatrnosti je třeba u hypoglykémie a u diabetiků, při hypotenzi, a při AV blokáde 1. stupně, u pacientů se srdečním selháním, dále u pacientů s astmatem nebo CHOPN či feochromocytómem nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin, při terapii pacientů léčených verapamilem, diltiazemem nebo dalšími léky s bradykardizujícím účinkem. **Lékové interakce:** Souběžné užívání léčiv působících bradykardií může vést ke vzniku nebo prohloubení bradykardie, při kombinaci s těmito léčivy je nutná opatrná titrace dávek, souběžné podávání s antihypertenzivy nebo inhalačními anestetiky může vést k hypotenzi. Jeho hypotenzivní účinek mohou snižovat NSA. Při souběžném podávání inzulínu nebo PAD může být zvýšeno riziko hypoglykémie. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Aplikaci landiololu v těhotenství je vhodné se vyhnout a není-li to možné, lze jej aplikovat těhotným ženám jen v případě, že dle názoru ošetřujícího lékaře potenciální přínos převáží možná rizika a jsou-li monitorovány průtok krve placentou a kardiovaskulární funkce plodu. Během léčby landiololem se kojení nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Častými nežádoucími účinky jsou bradykardie a hypotenze. Další méně časté nežádoucí účinky mohou být bolest hlavy, poruchy srdečního rytmu, plicní edém, nauzea, zvracení. Vzácně může dojít k infarktu myokardu, AV blokáde, trombocytopenii, návalům horka, bronchospasmu, hyperbilirubinémii nebo svalovým křečím. **Předávkování:** Aplikace vyšších než doporučených dávek je spojena s rizikem bradykardie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chráněn před světlem při pokojové teplotě. Po rozpuštění je třeba vzniklý roztok ihned spotřebovat. **Dostupná balení:** Skleněná lahvička obsahující 300 mg landiolol hydrochloridu. Landiolol hydrochlorid je kompatibilní s fyziologickým roztokem, roztokem 5% glukózy, Ringerovým roztokem nebo roztokem Ringerlaktátu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amomed Pharma GmbH, Storchengasse 1, 1150 Vídeň, Rakousko. **Reg. č.:** 58/488/14-C. **Datum registrace:** 7. 6. 2017. **Datum poslední revize textu SPC:** 8. 12. 2017. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Lék, když na něm nejvíce záleží
www.amomed.com



Potřebujeme další intravenózní beta-blokátor?

(Do we need another intravenous beta-blocker?)

Tomáš Janota

III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 28. 10. 2020

Přijat: 24. 11. 2020

Dostupný online: 25. 11. 2020

Klíčová slova:

Intravenózní beta-blokátory

Srdeční selhání

Šok

Keywords:

Intravenous beta-blockers

Heart failure

Shock

SOUHRN

Beta-blokátory jsou užitečné v řadě klinických situací. Přínos nových krátkodobě působících přípravků u kriticky nemocných ale není dostatečně známý ani plně doceněn. Následující článek je věnován především přínosu landiololu s velmi krátkou dobou působení a mimořádnou β_1 -selektivitou u nemocných s tachykardií či tachyarytmií a současným srdečním selháním až šokovým stavem, při disekci aorty, v perioperačním období, při akutních koronárních syndromech, takotsubo syndromu, ale i při koronární angiografii.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blockers are useful in a number of clinical situations. However, the benefits of new short-acting drugs in critically ill patients are not well-known or fully appreciated. The following article is mainly devoted to the benefits of landiolol with a very short duration of action and extraordinary β_1 selectivity in patients with tachycardia or tachyarrhythmias and concomitant heart failure to shock, aortic dissection, perioperative period, acute coronary syndromes, takotsubo syndrome, but also angiography.

Intravenózní beta-blokátory jsou v akutní kardiologii využívány především pro kontrolu komorové odpovědi při fibrilaci síní (FS), sinusové tachykardii, eventuálně dalších arytmiích.¹ Dobře známý je membrány stabilizující efekt podílející se na antiarytmických účincích. S ovlivněním srdeční frekvence a síly kontrakce je spojeno snížení potřeby kyslíku, srdeční práce, zlepšení plnění levé komory a zvýšení subendokardiálního prokrvení. Mezi další mechanismy působení patří omezení produkce volných radikálů, kontrola aktivity metaloproteináz a omezení zánětu koronárních plaků. S výše popsanými mechanismy souvisí využití v léčbě ischemické choroby srdeční, takotsubo syndromu, ale i arytmií. Jako antihypertenzivum jsou beta-blokátory u akutních stavů využívány mnohem méně, i když například při ischemické cévní mozkové příhodě a hypertenzi jsou beta-blokátory jedním z mála vhodných léků. Základem léčby jsou beta-blokátory při disekci aorty, kde vedou ke snížení síly toku krve na křehkou aortální stěnu.

O výhodnosti použití beta-blokátoru při FS s rychlou akcí komor v nepřítomnosti hypotenze, srdečního selhání a dysfunkce levé komory není pochyb, ale v řadě případů je kromě tachykardie/tachyarytmie současně manifestní sr-

deční selhávání, hypotenze až šok, a ještě se často přidává významnější bronchospasticitata. Právě při srdečním selhání je FS velmi častá. Trpí jí až 50 % nemocných. Medikace, která zpomalí nepříznivě působící tachykardii, může zabránit rozvoji či progresi systolické dysfunkce levé srdeční komory a kardiogenní složky šoku, který třeba primárně nebyl kardiogenní. Využití beta-blokátorů při již rozvinutém šokovém stavu s potřebou léčby katecholaminy je pak nejškodnější problematikou.

Přes možná úskalí je intravenózní beta-blokátor v řešení akutních situací spojených s tachykardií či tachyarytmií vedle snahy o ovlivnění vyvolávající příčiny lékem první volby před digoxinem, amiodaronem, eventuálně blokátorem kalciových kanálů.¹ K dispozici máme již dlouhou dobu metoprolol a esmolol.² Od roku 2018 máme i v České republice navíc k dispozici landiolol. Lék zatím příliš nepronikl do povědomí kardiologů a intenzivistů. Nemají s ním velké zkušenosti. Tak jako se při zavedení krátkodobě působícího esmololu objevovala námitka, že nám stačí dobře známý relativně levný metoprolol, tak se možná nyní objevuje myšlenka, že další ultrakrátce působící přípravek nepotřebujeme, ale je tomu opravdu tak?

Metoprolol tartarát je β_1 -selektivní blokátor adrenergických receptorů. Při vyšších dávkách však významněji blokuje i β_2 -receptory. Má slabý membránový stabilizující účinek.

Metoprolol je určený především pro bolusové intravenózní podávání. Pro řešení akutních stavů je příznivá skutečnost, že plný efekt podané dávky nastupuje do pěti minut. Poločas eliminace je v průměru 3,5 hodiny s variabilitou jedna až devět hodin. Tato skutečnost limituje využití u nestabilních akutních stavů, kde eventuální protrahovaný nepříznivý, negativně inotropní, chronotropní nebo β_2 -mimetický efekt mohou být závažným problémem.

Esmolol hydrochlorid je β_1 -selektivní (poměr účinků $\beta_1/\beta_2 = 33$), krátkodobě působící blokátor adrenergických receptorů. Poločas eliminace je kolem devíti minut. Je proto určený především pro kontinuální intravenózní podávání. Krátké trvání účinku je důsledkem rychlé hydrolýzy esterázami cytosolu erytrocytů. Podle studií je při řešení závažných akutních situací dobře tolerovaný bez významnějšího výskytu nežádoucích účinků. Výhodné je, že k otestování účinku a tolerance přípravku je k dispozici i v malých dávkách. Nástup maximálního účinku pro zvolenou dávku je po vysycovacím bolusu v řádu minut. Při nízké dávce efekt odeznívá také v řádu minut. Při vyšších dávkách ale efekt může plně odeznívat až po 30 minutách. Esmolol snižuje účinně krevní tlak (TK), takže může sloužit velmi dobře v léčbě emergentních hypertenzních stavů. Limitací použití může být především hypotenze a sporadicky bronchospastická. Beta₁-selektivita je mnohem vyšší než u intravenózního metoprololu, ale nižší než např. u perorálního nebivololu. Riziko zhoršení eventuálního srdečního selhávání je limitováno možností citlivé titrace dávky.

Landiolol hydrochlorid je intravenózní, ultrakrátce působící, vysoce kardioselektivní beta-blokátor ($\beta_1/\beta_2 = 255$) s rychlým nástupem účinku a poločasem eliminace tři až čtyři minuty. Je určený pro krátkodobější kontrolu srdeční frekvence při tachyarytmii a tachykardiích.³ Podle klinických studií je obecně dobře snášen s velmi nízkým rizikem průvodní hypotenze, i když je při podávání nezbytné sledování srdečních funkcí v podmínkách intenzivní péče. Nejdříve bylo použití landiololu schváleno v Japonsku pro emergentní léčbu intraoperačních a pooperačních FS a flutteru síní a sinusové tachykardie.^{4,5} Záhy byl schválen i pro léčbu nemocných s tachyarytmií a srdečním selháním.⁶ V Evropě je landiolol dostupný komerčně od roku 2016.

Landiolol, tachyarytmie a srdeční selhání

V průzkumu „AF-CHF landiolol survey“ shromažďujícím u nemocných s FS a flutterem síní (n = 888) se současným srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory (klasifikace New York Heart Association III–IV, ejekční frakce 25–50 %) data z běžné praxe poklesla průměrná srdeční frekvence při léčbě landiololem ≥ 20 % u 77,5 % pacientů. Nejčastěji nemocní vystačili s minimální dávkou 1 $\mu\text{g/kg/min}$. Málodky byla podávána dávka 10 $\mu\text{g/kg/min}$, maximální doporučená dávka u nemocných s dysfunkcí levé komory. Z očekávaných nežádoucích příhod byla nejčastější hypotenze, ale jen

ve 2,7 % (a jen v 0,6 % závažná), zhoršení srdečního selhání v 1 % a závažná bradykardie jen u 0,3 %. Krevní tlak v průměru klesal jen mírně. Na základě tohoto průzkumu, J-Land Study a několika dalších menších studií je landiolol v dávce 1–10 $\mu\text{g/kg/min}$ kontinuálně intravenózně považován za vhodný pro léčbu pacientů s FS s rychlou akcí komor, srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory.^{7–12}

Landiolol byl účinný také při řešení refrakterních komorových tachyarytmií u nemocných se srdečním selháním.¹¹

Sepse, septický šok a beta-blokátory

Sepse s úvodní vazodilatací je provázena kompenzatorní tachykardií. Při septickém šoku je nezbytné nasazení katecholaminů, které ale také často vede k výrazné sinusové tachykardii, vzniku supraventrikulární tachykardie (SVT) nebo rychlé komorové odpovědi při již existující SVT. Tachykardie může vést až ke kardiogennímu šoku a je spojena s vyšší mortalitou.¹³ Farmakologické zpomalení srdeční frekvence může prognózu zlepšit. Jak esmolol, tak landiolol podle menších studií snižují potřebu mechanické plicní ventilace, pobyt na intenzivní péči a především mortalitu. Přispívá k tomu mimo jiné snížení acidity, nižší laktát, vyšší srdeční výdej a nižší koncentrace srdečních troponinů svědčící pro menší poškození myokardu.¹⁴ Beta-blokátory mají v této indikaci příznivější dopad než digoxin, amiodaron nebo blokátory kalciových kanálů. Landiolol v těchto situacích navíc často přispívá k obnovení sinusového rytmu, a to rychleji než amiodaron. Ultrakrátce působící landiolol stačí většinou jen ve velmi malých dávkách 1–10 $\mu\text{g/kg/min}$, při kterých nedochází k manifestaci nežádoucích účinků a není třeba navyšovat dávku katecholaminů.^{15–17}

Perioperační podávání beta-blokátorů

Použití dlouhodobě působících beta-blokátorů v perioperačním období u kriticky nemocných může mít škodlivé účinky. Krátkodobě působící a vysoce selektivní landiolol i esmolol mají ale podle studií příznivé účinky bez nežádoucích efektů dlouhodoběji působících přípravků. Podle několika studií může být esmolol přínosný jako součást kardioplegického roztoku i při podání těsně před kardioplegií.¹⁸ Všechny studie však efekt nepotvrzují.¹⁹ Metaanalýza randomizovaných studií s esmololem ale ukázala snížení perioperační ischemie a arytmií při weaningu po kardiopulmonálním bypassu.²⁰ Přesvědčivá data nejsou pro prevenci komorových arytmií. Příznivá data pro prevenci supraventrikulárních arytmií při weaningu po kardiopulmonálním bypassu jsou k dispozici i pro landiolol.^{21–23}

*Landiolol v malé dávce měl příznivé účinky i při sinusové tachykardii v důsledku pooperační potřeby inotropní podpory, a to bez ohledu na velikost této podpory. Landiolol vedl ke snížení srdeční frekvence a zvýšení „stroke volum indexu“. Tato studie poskytl důležitý doklad o bezpečném použití a účinnosti landiololu i v kombinaci s vyšší dávkou katecholaminů v jiné situaci, než je septický šok.*²⁴

Disekce aorty a beta-blokátor

Jak bylo zmíněno dříve, beta-blokátory jsou základem léčby při akutní disekci hrudní aorty ať už v případě typu A, kdy směřuje nemocný rychle ke kardiochirurgické léčbě, nebo v případě typu B, kdy je postupem volby endovaskulární léčba. V případě postižení aortální chlopně vedoucího k aortální regurgitaci však může zpomalení srdeční frekvence zvětšit regurgitaci prodloužením diastolického času. Hemodynamická situace se může rychle měnit. Krátkodobě působící esmolol je proto optimální volbou, je-li potřeba snižovat TK.²⁵ Je-li potřeba především zpomalit srdeční frekvenci, je ještě výhodnější variantou landiolol. Referovány jsou dokonce dvě kazuistiky léčby nemocných s Marfanovým syndromem s *disekcí aorty v těhotenství*. Landiolol se svojí vysokou selektivitou by neměl přispívat ke zvýšení kontraktility dělohy a k předčasnému porodu, i když beta-blokátory z tohoto důvodu nejsou v předporodním období doporučovány.^{26,27}

Akutní koronární syndrom, primární koronární angioplastika a landiolol

Podávání beta-blokátoru při akutním koronárním syndromu (AKS) s cílem snížit spotřebu kyslíku myokardem je tím nejtradičnějším využitím. V současnosti jde většinou o nemocné léčené primární angioplastikou (PCI). Ve studiích s AKS se sinusovým rytmem léčených PCI byl ověřen efekt landiololu na potřebné zpomalení srdeční frekvence bez poklesu TK. Podle očekávání bylo třeba jen sporadicky landiolol zastavit pro bradykardii.²⁸ Landiolol je tedy pro nemocné s AKS s tachykardií, zejména s nižším TK, jistě vhodný lék.

CT koronarografie

Vyšetření CT koronarografií si dnes již bez krátkodobě působících, vysoce selektivních přípravků nelze představit. K vyšetření je třeba snížit srdeční frekvenci pod 65/min. Přípravek s okamžitou, ale krátkodobou účinností, velmi dobře tolerovaný, dělá z vyšetření i v podmínkách radio-diagnostického oddělení bezproblémovou proceduru. Vystačíme běžně se 100 mg ampulí esmololu.²⁹ Příznivá data jsou dostupná i pro landiolol.³⁰ S použitím landiololu může být dokonce snížena dávka radiace.^{31,32}

Úskalí podávání landiololu

Přes nabádání k používání ultrakrátce působícího a vysoce β_1 -selektivního blokátoru v situacích tradičně považovaných za kontraindikaci podání beta-blokátorů (srdeční selhání, hypotenze, bronchospastická) musí být i landiolol používán s extrémní opatrností u pacientů s hraničním srdečním výdejem a TK udržovaným jen za cenu tachykardie.³³ Obavu zasluhuje také koronární spasmus navozený beta-blokátorem.³⁴ Právě kvůli možnosti okamžitě zareagovat na eventuální nepříznivý dopad léčby je zásadní lék s co nejkratším poločasem účinku, jako je landiolol.

Poměr ceny a léčebného efektu

Očekávané čertovo kopýtko novějšího účinnějšího a lépe tolerovaného přípravku je vyšší cena. Nesporně je ale řada situací, kdy je vyšší cena krátkodobě působících beta-blokátorů ve srovnání s klasickým metoprololem vyvážená účinností a bezpečností léku.

Závěr

Cílem článku bylo kromě seznámení s novějším lékem prokázat skutečnosti, že landiolol je v některých situacích velmi přínosný až nenahraditelný lék. Na druhou stranu tak jako dražší esmolol nenahradil ve všech indikacích metoprolol, landiolol nebude nahrazovat rutinně dříve zmíněné přípravky. Metoprolol je nadále velmi výhodným lékem pro situace bez rizika podání beta-blokátoru, pro bolusové podání s efektem několika hodin, pro léčbu hypertenze. Esmolol je lékem pro rizikovější situace, kde je potřeba vyšší β_1 -selektivita a kratší poločas eliminace a nevádí, nebo je dokonce vítaný pokles TK. Landiolol je potom beta-blokátorem pro nejrizikovější nemocné s potřebou maximální β_1 -selektivity, minimálním ovlivněním TK a s opravdu ultrakrátkým poločasem eliminace.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor byl spoluorganizátorem studie ESO věnované využití esmololu sponzorované firmou AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Nemá žádný konflikt zájmů vůči přípravku landiolol, jehož představení je hlavním tématem článku.

Literatura

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;00:1–125 ESC GUIDELINES. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, et al. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 1985;5:1451–1456.
3. Rapibloc 300 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics. <http://www.medicinesauthority.gov.mt/>; 2017. Navštíveno 11. 2018.
4. Syed YY. Landiolol: a review in tachyarrhythmias. Drugs 2018;78:377–388.
5. Plosker GL. Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. Drugs 2013;73:959–977.
6. JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). Circ J 2014;78:1997–2021.
7. Kobayashi S, Susa T, Tanaka T, et al. Low-dose b-blocker in combination with milrinone safely improves cardiac function and eliminates pulsus alternans in patients with acute decompensated heart failure. Circ J 2012;76:1646–1653.
8. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). Circ J 2013;77:908–916.
9. Adachi T, Sato A, Baba M, et al. Novel use of the ultra-short-acting intravenous β_1 -selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure. Heart Vessels 2014;29:464–469.

10. Yamashita T, Nakasu Y, Mizutani H, Sumitani K. A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/atrial flutter patients with chronic heart failure – AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol* 2019;74:418–425.
11. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, et al. Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 2016;32:82–88.
12. Kiuchi S, Aikawa H, Hisatake S, et al. Efficacy of intravenous administration of landiolol in patients with acute heart failure and supraventricular tachyarrhythmia. *J Clin Med Res* 2017;9:426–432.
13. Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. TREAT Study Group. Relative tachycardia in patients with sepsis: An independent risk factor for mortality. *QJM* 2007;100:629–634.
14. Xinqiang L, Weiping H, Miaoyun W, et al. [Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate]. *Zhoiighua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:759–763.
15. Okajima M, Takamura M, Taniguchi T. Landiolol, an ultra-short-acting β 1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. *World J Crit Care Med* 2015;4:251–257.
16. Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, et al. Practice patterns and outcomes of treatments for atrial fibrillation during sepsis: a propensity-matched cohort study. *Chest* 2016;149:74–83.
17. Arita Y, Segawa T, Yamamoto S, Hasegawa S. Landiolol is effective for the treatment of tachycardia induced cardiogenic shock in patients during septic shock therapy. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017222268. Published online 2017 Nov 1. doi: 10.1136/bcr-2017-222268
18. Bignami E, Guarnieri M, Franco A, et al. Esmolol before cardioplegia and as cardioplegia adjuvant reduces cardiac troponin release after cardiac surgery. A randomized trial. *Perfusion* 2017;32:313–320.
19. Mehlhorn U, Sauer H, Kuhn-Régner F, et al. Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. *Cardiovasc Surg* 1999;7:549–557.
20. Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:625–632.
21. Sezai A, Minami K, Nakai T, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1478–1487.
22. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, et al. Efficacy of landiolol hydrochloride for atrial fibrillation after open heart surgery. *Heart Vessels* 2013;28:490–496.
23. Shibata SC, Uchiyama A, Ohta N, et al. Efficacy and safety of Landiolol compared to amiodarone for the management of postoperative atrial fibrillation in intensive care patients. *J Cardiothorac Vase Anesth* 2016;30:418–422.
24. Sakai M, Jujo S, Kobayashi, et al. Use of low-dose β 1-blocker for sinus tachycardia in patients with catecholamine support following cardiovascular surgery: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg* 2019;14:145.
25. Strayer RJ, Shearer PL, Hermann LK. Screening, evaluation, and early management of acute aortic dissection in the ED. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:52–57.
26. Saeki N, Taguchi S, Kawamoto M. Successful management of a patient with Marfan syndrome complicated with acute aortic dissection using landiolol during Cesarean section. *J Anesth* 2010;24:277–279.
27. Kamata K, Morioka N, Nomura M, et al. [Short-acting beta 1-adrenergic blocker is useful for anesthetic management of Cesarean section in a patient with Marfan syndrome]. *Masui* 2004;53:298–301.
28. Hoshi T, Sato A, Nishina H, et al. Acute hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting beta-blocker, in patients with acute coronary syndrome: Preliminary study. *J Cardiol* 2012; 60:252–256.
29. Maurovich-Horvat P, Károlyi M, Horvath T, et al. Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015;9:139–145.
30. Hirano M, Yamashina A, Hara K, et al. Landiolol Hydrochloride Study Group. A multicenter, open-label study of an intravenous short-acting β 1-adrenergic receptor antagonist landiolol hydrochloride for coronary computed tomography angiography by 16-slice multi-detector computed tomography in Japanese patients with suspected ischemic cardiac disease. *Drugs R D* 2014;14:185–194.
31. Degertekin M, Gemici G, Kaya Z, et al. Safety and efficacy of patient preparation with intravenous esmolol before 64-slice computed tomography coronary angiography. *Coron Artery Dis* 2008;19:33–36.
32. Kido T, Mochizuki T, Hirano M, et al. Radiation-Dose-Lowering Effects of Landiolol Hydrochloride in Coronary Angiography Using Computed Tomography (DELIGHT) – A Prospective Multicenter Study. *Circ J* 2016; 80:1225–1231.
33. Sudjud RW, Tatang B, Boom CE, et al. Beta blocker in post cardiac surgery patients. *Indian J Clin Anesth* 2016;3:492–496.
34. Nakahara T, Toyama T, Tsushima Y, et al. Coronary vasospasm CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014;8:328–330.

Acute mesenteric ischemia caused by floating thrombus of the descending thoracic aorta – case report

Ernest Biroš, Robert Staffa, Tomáš Novotný, Robert Vlachovský,
Miroslav Krejčí

2nd Department of Surgery, Center for Vascular Disease, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital, Brno

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 4. 2020

Accepted: 10. 10. 2020

Available online: 30. 11. 2020

Klíčová slova:

Akutní mezenterální ischemie

Bolesti břicha

Descendentní hrudní aorta

Vlající aortální trombus

SOUHRN

Úvod: Floating thrombus of descending thoracic aorta (FTDTA) představuje přítomnost trombu v hrudní aortě, který vzniká z důvodu předchozího poranění aortální stěny (disekce, ateroskleróza, nádor nebo trauma) nebo ve zdravé hrudní aortě nejčastěji na podkladě trombofilie. Riziko FTDTA je dáno hlavně možností jeho periferní embolizace s rezultující viscerální nebo končetinovou ischemií.

Popis případu: Třiašedesátiletá žena s FTDTA a jeho periferní embolizací do arteria mesenterica superior (AMS) a arteria lienalis (AL) podstoupila embolektomii hrudní aorty a AMS po preparaci viscerálního segmentu břišní aorty cestou levostranné mediální viscerální rotace. V rámci second-look laparotomie byla provedena resekce ilea s end-to-end anastomózou a splenektomie. CTA hrudní a břišní aorty s odstupem 12 měsíců od operace prokazuje volný tepenný systém bez obrazu recidivy FTDTA. Třicet dva měsíců po provedení primární operační intervence je pacientka bez projevů malabsorpce v dobrém klinickém stavu.

Závěr: Akutní mezenterální ischemie na podkladě embolizace FTDTA je vzácné onemocnění. Námi zvolený chirurgický přístup vycházel z dominující břišní symptomatologie u pacientky a suspekce na transmuralní ischemii tenkého střeva. Dobrý klinický výsledek prokazuje validitu otevřeného cévněchirurgického přístupu v řešení uvedené diagnózy.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Floating thrombus of the descending thoracic aorta (FTDTA) is defined as the presence of a thrombus inside the thoracic aorta, which is caused by an injury to the thoracic aortic wall (dissection, atherosclerosis, tumour, or trauma) or a thrombophilic state in the absence of a thoracic aortic wall injury. It is a rare condition, but can result in peripheral embolisation mainly into the limbs or visceral circulation.

Report: A 63-year-old woman presented with signs of visceral embolisation into the superior mesenteric artery (SMA) and splenic artery (SA). Preoperative CT angiography (CTA) discovered the presence of FTDTA. She underwent emergent open embolectomy of the descending thoracic aorta and SMA done through a visceral segment of the abdominal aorta, reached by left-sided medial visceral rotation. During second-look laparotomy, she underwent splenectomy and ileal resection with end-to-end jejuno-ileal anastomosis. CTA of the thoracic and abdominal aorta performed 12 months after the initial operation showed no residual thrombus inside the aorta and patent peripheral vascular beds. Thirty-two months after the index operation, the patient shows no signs of malabsorption and is in good clinical condition.

Conclusion: Acute mesenteric ischemia resulting from embolisation of FTDTA is a rare disease. Our surgical approach was guided by the primary abdominal symptomatology of our patient and a clinical suspicion of transmural bowel ischemia being present. Our good clinical outcome confirms the viability of the open surgical approach towards the therapy of complicated FTDTA.

Keywords:

Abdominal pain

Acute mesenteric ischemia

Descending thoracic aorta

Floating thrombus

Address: MUDr. Ernest Biroš, 2nd Department of Surgery, Center for Vascular Disease, Faculty of Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: ernest.biros@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.091

Introduction

Acute mesenteric ischemia (AMI) is caused by embolic occlusion of the SMA in 40–50% of cases; the heart is the most common source of emboli.¹ Eighty percent of all peripheral and visceral emboli has a cardiac origin. FTDTA represents a clinical situation where a thrombus is present in the thoracic aorta, which itself is not affected by aneurysmal disease or extensive atherosclerosis. The first report describing the presence of mural thrombus in the thoracic aorta was published by Oliver in 1967.² The incidence of FTDTA in the population based on autopsy findings is 0.45%.³ A previous impairment of the thoracic aortic wall (dissection, trauma, atherosclerosis, or tumour) or a patient's thrombophilic state (protein C or S deficiency, essential thrombocythemia, antithrombin III deficiency) are the most common causes behind floating thrombus development.⁴ The risk of FTDTA comes from its propensity to embolise peripherally with resulting visceral or limb ischemia. The clinical presentation of FTDTA is mostly defined by signs and symptoms of its peripheral embolization. Efforts to discover the source of emboli usually result in FTDTA identification. The rapid evolution of imaging modalities (computed tomographic angiography [CTA], magnetic resonance angiography [MRA], trans-esophageal echocardiography [TEE]) during the last two decades has made FTDTA discovery more frequent.

Because FTDTA is a rare diagnosis with variable clinical presentation, its therapy is not firmly defined. Therapeutic options are anticoagulation medication alone, or an invasive intervention in the form of surgical thrombectomy, endarterectomy, or prosthetic replacement of the diseased segment of the thoracic aorta. Currently, invasive options include endovascular exclusion of FTDTA using a stent graft. Our case report describes the unconventional surgical therapy of FTDTA in a patient with its visceral embolization.

Case report

A 63-year-old woman presented with an 11-day history of abdominal pain, vomiting, diarrhoea, and an inability of oral intake. She had noticed blood in her stool for the previous two days. A diagnosis of AMI was presumed. She underwent CT angiography of the thoracic and abdominal aorta which discovered a floating thrombus in the descending thoracic aorta (FTDTA) (Fig. 1) with its embolization into the splenic artery (SA) and superior mesenteric artery (SMA) (Fig. 2). She exhibited signs of diffuse tenderness of her anterolateral abdominal wall, but without guarding. Her leukocyte count was 31.6 and C-reactive protein was 169. She had a history of multiple sclerosis, which was in long-term remission and not being treated at the time. She had a history of deep vein thrombosis in her right lower extremity eight years prior, which had developed after knee arthroscopy. She had undergone a hysterectomy and bilateral adnexectomy because of an ovarian tumour, which was in long-term remission. She was a smoker. She was not taking any kind of antithrombotic therapy at the time of her clinical presentation.

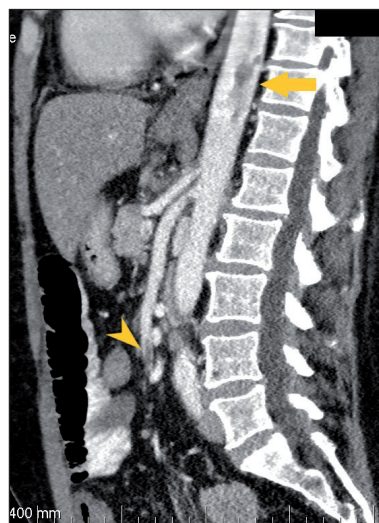


Fig. 1 – FTDTA (yellow arrow) with embolisation to the SMA (yellow arrowhead).



Fig. 2 – Fragment of FTDTA embolised into the SMA (yellow arrow).

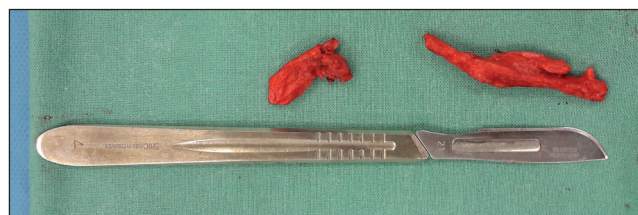


Fig. 3 – Retrieved organised thrombus from DTA.

The clinical presentation implied the presence of transmural bowel ischemia, so operative revision of the peritoneal cavity was indicated. The peritoneal cavity was approached through a midline laparotomy. We didn't find clearly demarcated ischemic bowels. Left-sided medial visceral rotation including the left kidney was done with the isolation of all visceral branches of the abdominal aorta. Diaphragmatic crura were divided, which helped in the isolation of the distal portion of the descending thoracic aorta. A longitudinal aortotomy made dorsally from all visceral aortic branches was used for indirect thrombectomy of the descending thoracic aorta (using a Foley catheter size 22) and all visceral aortic branches with removal of the embolus from the SMA (using Fogarty catheters).



Fig. 4 – CTA done 12 months after the operation. No residual floating thrombus, patent SMA.

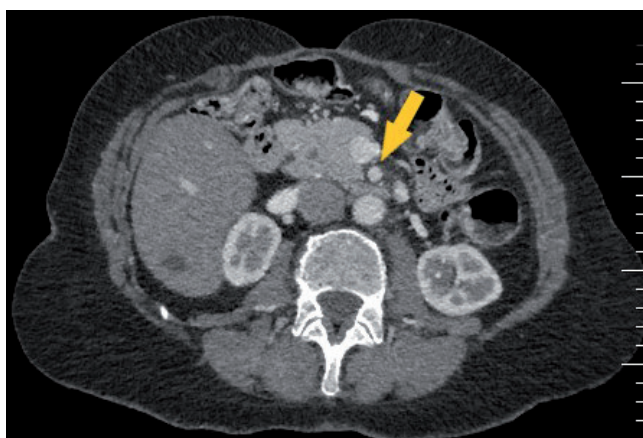


Fig. 5 – CTA done 12 months after the operation with patent SMA (yellow arrow).

The bowels were not resected and left for revision during second-look laparotomy. We did a splenectomy and resection of the ileum after 48 hours. Just 15 cm of terminal ileum was left and was used for the construction of an end-to-end jejuno-ileal anastomosis. Postoperatively, we dealt with a grade II surgical site infection affecting the whole length of the laparotomy. It was controlled successfully by systemic antibiotic therapy and local care. The patient suffered from malabsorption which has subsided only slowly. The patient was discharged on the 47th postoperative day with normal oral intake, normal bowel peristalsis, and a granulating laparotomy wound. Laboratory tests excluded a thrombophilic state as a cause of the patient's FTDTA. The retrieved material from DTA (Fig. 3)

was 70 × 8 mm in size and was histologically confirmed as an organised thrombus. Dual antiplatelet therapy (clopidogrel + acetylsalicylic acid) was initiated at the time of the patient's discharge.

The patient underwent CT angiography of the abdominal and thoracic aorta 12 months after the primary operation. This exam confirmed normal patency of the aorta and SMA (Figs 4 and 5). The exam also excluded residual thrombus or other pathology of the aortic wall, and confirmed the absence of abscess formation. The patient suffered from repeated bouts of temperature and an elevation of inflammatory markers during her follow-up which required antibiotic therapy despite undergoing proper vaccination. The suspected etiology is that the patient experienced an immunocompromised state after splenectomy. Signs and symptoms of malabsorption completely cleared up 18 months after the primary operation and the patient has started putting on weight. The laparotomy wound, after resolution of the surgical site infection, healed within three months of the patient's discharge. The patient is currently 32 months post operation, in a good clinical state and takes 100 mg of acetylsalicylic acid daily.

Discussion

FTDTA is a rare diagnosis. A summary of all published cases of floating thrombus/primary mural aortic thrombus affecting all parts of the thoracic and abdominal aorta was released in 2014, describing 250 known cases.⁵ Approximately half of all cases were treated using invasive intervention. The low incidence of this diagnosis combined with variable clinical presentation makes it difficult to define a recommended treatment algorithm.

Anticoagulation therapy, surgical therapy, and endovascular therapy are the treatment options for FTDTA.^{5–7} Anticoagulation is the initial therapy for all patients with FTDTA until the next treatment step is decided. Unfractionated heparin is the first choice, which is exchanged for an oral anticoagulant (most frequently coumarin derivatives) in cases where invasive therapy is not indicated. An aortic thrombus persists in 26.4% of patients treated by anticoagulation therapy and in only 5.7% of patients treated by open surgical intervention.⁷ The risk of subsequent or recurrent embolisation is 25.7% in patients on anticoagulation therapy and 9.1% in patients after open surgical intervention.⁷ The risk of limb loss is higher for anticoagulation therapy (9.0%) compared to open surgical intervention (2.0%). The overall complication rate of anticoagulation therapy is 27.0%, which is again a higher rate in comparison with open surgical therapy (17.0%).⁷ These numbers show that anticoagulation therapy as a stand-alone therapy is inferior to open surgical intervention.

Surgical therapy can take the form of a thromboemblectomy, an endarterectomy of the aortic wall, or a prosthetic graft replacement of the aorta. Open surgical therapy is preferred when a floating thrombus is localised in the aortic arch and visceral segment of the abdominal aorta, or there is a suspicion of a primary aortic tumour as the cause of the floating thrombus. Our experience con-

firms the effectiveness of the open surgical approach in the therapy of floating thrombus affecting the perivisceral segment of the abdominal aorta. The incidence of residual or recurrent thrombus after open surgical therapy is in the range of 0–32%, depending on the literature source.^{4,6,7}

Endovascular therapy of floating thrombus is an emerging modality first described by Criado et al. in 2004.⁸ It uses stent grafts or, very rarely, closed-cell stents to cover a floating thrombus and exclude it from circulation.^{4,5,6,8} Floating thrombi localised in the DTA are suitable for endovascular therapy. It is generally recommended to achieve an overlap of at least 2 cm above the proximal extent and at least 2 cm below the distal extent of a floating thrombus.^{5,8} Fragmentation of a floating thrombus with distal embolization of its particles is a possible complication of endovascular therapy, but has not yet been described in the literature. Other forms of minimally invasive therapy, like catheter aspiration, systemic or catheter-directed thrombolysis, are not recommended because of the high risk of distal embolization and incomplete thrombus elimination.^{5,9}

The above-mentioned therapeutic options can be combined so that we can devise a treatment plan which meets an individual patient's needs. Mixed/hybrid interventions which integrate stent grafting of floating thrombus with surgical or endovascular embolectomy of peripheral vascular beds have been described.^{5,9}

Conclusions

Floating thrombus of the descending thoracic aorta is a rare diagnosis. It needs to be considered in the differential diagnostic work-up of peripheral embolizations of non-cardiac origin. Under these circumstances, it represents a possible cause of acute mesenteric ischemia. CT angiography is the principal diagnostic study in these acute settings. The choice of therapy depends on the clinical state of the patient, morphology and localisation of the floating thrombus and its embolised fragments. Therapy is highly individualised. Our positive experience with open surgical thrombectomy of FTDTA and its embolised fragment in the SMA performed through visceral segment of the abdominal aorta confirms the place of open vascular surgery in floating thrombus therapy.

Conflicts of interest

The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Funding

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 17-29701A.

Authors' contributions

Writing the article: Ernest Biroš

Conception and design: Ernest Biroš, Robert Staffa, Tomáš Novotný

Critical revision of the article: Ernest Biroš, Robert Staffa, Tomáš Novotný, Robert Vlachovský, Miroslav Krejčí

Final approval of the article: Ernest Biroš, Robert Staffa, Tomáš Novotný, Robert Vlachovský, Miroslav Krejčí

Overall responsibility: Ernest Biroš

References

1. Oderich GS, editor. Mesenteric vascular disease: current therapy. New York: Springer, 2015:468.
2. Oliver DO. Embolism from mural thrombus in the thoracic aorta. *Br Med J* 1967;3:655–656.
3. Machleder HI, Takiff H, Lois JF, Holburt E. Aortic mural thrombus: An occult source of arterial thromboembolism. *J Vasc Surg* 1986;4:473–478.
4. Tsilimparis N, Hanack U, Pisimisis G, et al. Thrombus in the non-aneurysmal, non-atherosclerotic descending thoracic aorta – an unusual source of arterial embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:450–457.
5. Verma H, Meda N, Vora S, et al. Contemporary management of symptomatic primary aortic mural thrombus. *J Vasc Surg* 2014;60:1524–1534.
6. Meyermann K, Trani J, Caputo FJ, Lombardi JV. Descending thoracic aortic mural thrombus presentation and treatment strategies. *J Vasc Surg* 2017;66:931–936.
7. Fayad ZY, Semaan E, Fahoum B, et al. Aortic Mural Thrombus in the Normal or Minimally Atherosclerotic Aorta. *Ann Vasc Surg* 2013;27:282–290.
8. Criado E, Wall P, Lucas P, et al. Transesophageal echo-guided endovascular exclusion of thoracic aortic mobile thrombi. *J Vasc Surg* 2004;39:238–242.
9. Reber PU, Patel AG, Stauffer E, et al. Mural aortic thrombi: An important cause of peripheral embolization. *J Vasc Surg* 1999;30:1084–1089.

Erratum k: Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – souhrn dokumentu připravený ČKS

[Cor Vasa 2020;62:521–526]

**Miloš Tábořský^a, Aleš Linhart^b, Jan Pyszko^a, Jindřich Špinar^c,
Filip Málek^d, Michal Vrablík^e, Marie Lazárová^a, Jiří Vítovec^c,
Lenka Špinarová^c, Jan Bělohlávek^b**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^c I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

^d Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

^e III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Autoři originálního textu Heart Failure Association ESC:¹ Petar M. Seferović,
Gabriele Fragasso, Mark Petrie et al., jménem Asociace srdečního selhání ESC.**

Na str. 521 by afiliace c měla vypadat takto:

^c I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Osobnosti

Zpráva o knize

Odešel velikán české a evropské kardiologie – prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc.



Velký muž české kardiologie – pan profesor MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, nás opustil 11. 11. 2020, ve věku 95 let. V *Cor et Vasa* jsme jeho nedávné výročí vzpomněli, dnes se tedy s panem profesorem neradi loučíme. Dovolím si připomenout některé základní informace o lékaři, kardiologovi, který desítky let významně ovlivňoval rozvoj české, ale také evropské kardiologie. Narodil se 31. března 1925 v Plzni, po promoci nastoupil v Karlových Varech na interní oddělení, v roce 1951 přešel do nově založeného Ústavu pro choroby oběhu krevního (ÚCHOK), který byl jedním z tzv. Krčských ústavů spojených později (v roce 1971) pod hlavičku Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze. Postupně si osvojil řadu znalostí a v roce 1957 získal titul kandidáta lékařských věd (CSc.) za práci „Juvenilní hypertenze“. Roky 1961–1962 strávil jako stipendista Švédské kardiologické společnosti v Sahlgrenska University Hospital v Göteborgu. V roce 1962 se po návratu ze studijního pobytu stal vedoucím kardiopulmonální laboratoře ÚCHOK. Byl u zrodu řady studií a publikací, které byly často citovány po celém světě. Habilitační práci na téma „Kardiopulmonální funkce při jednostranné okluzi plicnice“ obhájil na jaře 1968. Hned poté obhájil titul DrSc. za monografii Plicní hypertenze. Po založení IKEM v roce 1971 se stal profesorem Widimský přednostou II. interní výzkumné základny, která byla po roce 1989 přejmenována na Klinikou kardiologie IKEM. V té době se stal profesorem vnitřního lékařství 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1978). V roce 1983 byl odvolán z funkce přednosty z politických důvodů a vedením pracoviště byl pověřen profesor Fabián. Profesor Jiří Widimský zůstal vedoucím subkatedry kardiologie IPVZ v Praze až do roku 1993 a organizoval dále výchovu internistů a kardiologů. Současně zůstal až do současnosti vědeckým pracovníkem Kliniky kardiologie IKEM. Svou autoritou nám významně pomohl k založení centra pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze.

Publikační aktivita pana profesora je vskutku obdivuhodná: je autorem 244 publikací, 59 vlastních monografií a navíc 38 kapitol v monografiích zahraničních autorů. Jako jeden ze zakladatelů oboru plicní hypertenze se stal iniciátorem a hlavním organizátorem tradičních, velmi úspěšných mezinárodních symposií „Pulmonary Circulation“. Logickým důsledkem odborných zásluh a mezinárodního ohlasu bylo zvolení prof. Widimského viceprezidentem Evropské kardiologické společnosti (1980–1984).

Profesor Jiří Widimský zastával v průběhu let celou řadu funkcí v našich odborných společnostech. Byl dlouholetým členem České kardiologické společnosti a České internistické společnosti ČLS JEP. Byl čestným členem řady odborných společností: České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České kardiologické společnosti, České internistické společnosti ČLS JEP, České společnosti pro hypertenzi, České společnosti pro aterosklerózu a České angiologické společnosti ČLS JEP, jakož i voleným členem České lékařské akademie. Po mnoho let byl šéfredaktorem časopisu *Cor et Vasa* a předsedou redakční rady *JAMA-CS*. Kromě výše popsaných aktivit v Československu a později v České republice se profesor Widimský prosadil jako jeden z mála našich kardiologů výrazně i za hranicemi. V sedmdesátých letech byl navíc konzultantem Světové zdravotnické organizace. Dále byl prezidentem European Society for Clinical Respiratory Physiology (1974–1976), korespondujícím členem British Society of Cardiology a čestným členem European Society of Hypertension. Jeho vědecké úspěchy byly oceněny řadou vyznamenání i na domácí půdě: v roce 2005 obdržel speciální medaili českého ministra zdravotnictví za mimořádný přínos českému zdravotnictví, v roce 2007 dostal Hlávkovu medaili za celoživotní dílo a v roce 2010 čestný diplom Nadace Dagmar a Václava Havlových VIZE 97.

Významnou roli v životě Jiřího Widimského seniora měla jeho milá a milovaná manželka Dáša, vždy nápomocná v každodenní práci. Synové Petr a Jiří junior pokračují v rodinné tradici a patří mezi přední české kardiology také s významným působením v kardiologii evropské i světové. Také vnuk Jiří pracuje v Krajské nemocnici Liberec a úspěšně složil minulý rok atestaci z kardiologie. Jméno Widimský tedy českou kardiologii ještě dlouho neopustí a stopa, kterou pan profesor Jiří Widimský senior v české medicíně zanechal, zde zůstává trvale. Díky za všechno!

Za výbor ČKS, ale i za všechny české kardiology se loučí,

Michael Aschermann

P.S. Kdo by se chtěl o životě pana profesora Widimského dozvědět více, je možné tak učinit přečtením monografie „Rozhovor s Jiřím Widimským: cesta za poznáním srdce“, kterou vydal Galén v Praze v roce 2006.



Milan Kvapil (ed.): Diabetologie 2019

Praha: TRITON, 2019. 356 s.

Vydání první, formát 155 × 210 × 30 mm, tvrdá vazba, barevný výtisk.
ISBN 878-80-7553-676-2 (P), ISBN 80-7553-676-2 (E).

Cena: 399 Kč.

Autorem této monografie je náš přední diabetolog profesor MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, přednosta Interní kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Není to zdaleka jeho první kniha, je autorem 15 monografií. Ani titul Diabetologie není nový, poprvé vyšel roku 2011 a od té doby vychází každoročně. Kniha nenapsal profesor Kvapil sám, měl ještě 39 spoluautorů: kromě diabetologů také endokrinology, kardiology, nefrology, pediatri, posudkové lékaře, statistiky, právníky ad.

Náš časopis o této knize přináší zprávu, protože diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem aterosklerózy a ischemické choroby srdeční – v ČR je přibližně 900 000 diabetiků. Především z tohoto důvodu by měli být kardiologové i angiologové o této problematice informováni.

Obsah knihy tvoří 12 samostatných kapitol v následujícím pořadí: I. Koncepte (50 s.), II. Fórum mladých diabetologů (22 s.), III. Endokrinologie pro diabetologii (38 s.), IV. Terapie diabetes mellitus (52 s.), V. Technologické vychytávky pro diabetologii (26 s.), VI. Prevence a léčba komplikací (18 s.), VII. Edukace (11 s.), VIII. Z kongresů (8 s.), IX. Právník a posudkový lékař se vyjadřuje (36 s.), X. Národní diabetologický informační systém (22 s.) a XI. Víc než bychom si pomysleli (20 s.). XII. kapitola s názvem Pro ukrácení dlouhé chvíle (28 s.) knihu uzavírá.

Tak jako ty předešlé není ani tato kniha učebnicí diabetologie v pravém slova smyslu a ani jí být neměla. Jejím úkolem je informovat o podstatných změnách v diabetologii, které minulý rok přinesl. Změn bylo skutečně hod-

ně, a tak se čtenář dozví např. o zkušenostech s analogy receptoru pro peptid podobný glukagonu 1 (GLP-1), o tom, co přinesla studie DECLARE, jak nahradit kontinuální sledování glykemie jejím okamžitým monitorováním (FGM), jak léčit diabetickou dyslipidemií, jak provádět skupinovou edukaci, jaké jsou posudkové problémy diabetiků, ale i co řeší právní poradna Diabetické asociace ČR. V předmluvě si čtenář přečte moudrou sentenci, že „oslňení novými skutečnostmi někdy zapomínáme na minulost“, a nakonec se může pousmát při čtení kapitoly Pro ukrácení dlouhé chvíle.

Jednotlivé kapitoly se liší délkou, stylem i odbornou úrovní – při 40 autorech to ale ani jinak být nemůže. Odborný text je doplněn barevnými obrázky (56) a tabulkami (8). Po informační stránce je tato kniha, stejně jako předešlé, souborem kvalitních aktuálních informací. Za redakční práci je nutné nakladatelství TRITON pochválit.

Komu knihu doporučit?

Cílovou skupinou čtenářů budou především diabetologové, jak ambulantní, tak kliničtí. Jim je tato kniha určena především. Ale měli by se s ní seznámit také endokrinologové, lipidologové a kardiologové – i jejich nemocných se některé kapitoly týkají.

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,

*III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,*

e-mail: jvpetr@email.cz



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

5. SJEZD ČESKÉ ASOCIACE AMBULANTNÍCH KARDIOLOGŮ – VIRTUÁLNÍ

23. ledna 2021

Registrujte se on-line na
www.cksonline.cz

Těšíme se na Vás, tentokrát on-line.