



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 63 • Číslo | Number 1 • Únor/Březen | February/March 2021

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

Cor et Vasa

**Efficacy and safety of NOACs
after electrical cardioversion**

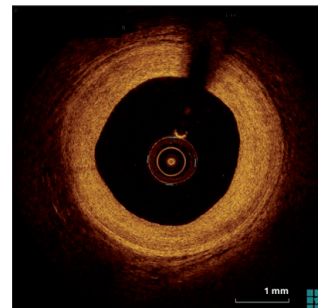
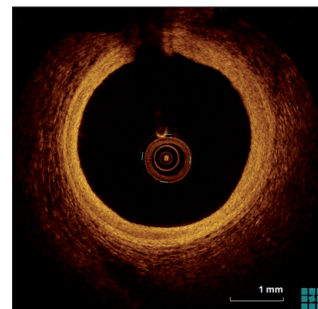
**Prognostic value of time dependent voltage
abatement during remote
magnetic navigation guided ablation**

**Retrospektivní analýza zásahů Zdravotnické
záchranné služby hl. m. Prahy u pacientů
s akutním koronárním syndromem**

Device therapy in heart failure in current practice

**Dálková monitorace implantovaných
elektronických přístrojů v kardiologii.
Zákonné požadavky a etické principy**

**Požadavky na výcvik kardiologů v endo-
vaskulární léčbě akutních ischemických iktů**



Extrémně rychlá
progrese intimálního
ztluštění již během
prvního roku po
transplantaci srdce.
(Eckhardt T, Pazdernik M.
Koronární nemoc srdečního
štěpu v současnosti.
Přehledový článek, str. 73–78)

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, pediatrické kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevence 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, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine a Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters.

Příspěvky do časopisů zpracované podle pokynů autorům zasílejte proším prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coretvasa.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 inzerce.

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)
© 2021, 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

WITH SUPPLEMENT **Kardio**

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, Bibliographia medica Cechoslovaca, 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)

© 2021, ČKS.

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 Vítovec, 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
Vladimír Džavík, Toronto, Canada
Jan Filipovský, Plzeň, Czech Republic
Petr Kala, Brno, Czech Republic

Hana Rosolová, Plzeň, Czech Republic
Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic
Michal Tendera, Katowice, Poland
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 , Třinec, Czech Republic	Béla Merkely , Budapest, Hungary
Miroslav Brtko , Hradec Králové, Czech Republic	Davor Miličić , Zagreb, Croatia
Andrzej Budaj , Warsaw, Poland	Zuzana Moťovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Némec , 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 , Middlesborough, 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 , Třinec, 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 Línková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 63

Číslo | Number 1

Původní sdělení | Original research articles

Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants one year after electrical cardioversion A. Berzins, E. Knoka, V. Nevzorovs, O. Kalejs, A. Lejnieks	6
Prognostic value of time dependent voltage abatement during remote magnetic navigation guided ablation in idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias R. S. Prisecaru, L. Riahí, B. Schwagten	11
Inventory of heart failure in Morocco: about a series of 120 patients S. Diakite, F. Zohra Radi, H. El Ouartassi, Z. Lakhal, M. Raissouni, A. Chaib, A. Bouzerda, A. Benyass	15
Measures of chronic heart failure as the markers of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by circulatory failure N. S. Akimova, O. V. Bugaeva, L. E. Konshina, Y. G. Shvarts	20
Vliv kryoterapie a saunování na 24hodinové hodnoty krevního tlaku zdravých osob K. Michalčinová, A. Havelková, Y. Angerová	25
Prognostic Value of High Sensitive Troponin T in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention H. Aktaş, O. Kaypaklı, C. Ozmen, M. Gul, O. Yıldırım, S. İnci, A. Deniz, M. Demirtas	32
Trénink expiračního svalstva u pacientů s chronickým srdečním selháním F. Dosbaba	41
Retrospektivní analýza zásahů Zdravotnické záchranné služby hl. m. Prahy u pacientů s akutním koronárním syndromem D. Peřan, D. Doubek, R. Sýkora, J. Pekara, P. Kolouch	49
Percutaneous coronary interventions in children with structurally normal hearts. Is there any place for stenting? J. Abdelaziz, J. Ahmad, A. Maroua, M. Yosra, I. Ezzine Bilel, B. Halima Nejeh	53
The role of vitamin D in statin treated patients complaining of myalgia N. Hassanin, Y. Baghdady, M. Shehata, A. Wagdi	58
Cardiac Device Therapy in Heart Failure: Between Guidelines and Current Practice. Where Are We? Z. A. Dakhil, H. A. Farhan, S. M. Mishlish	66

Přehledové články | Review articles

Koronární nemoc srdečního štěpu v současnosti T. Eckhardt, M. Pazderník	73
Kardiovaskulární telerehabilitace: pohybový trénink na dálku pod dohledem L. Baťalík	79
Jaké výhody přináší očkování u pacientů s kardiovaskulárními nemocemi? P. Macounová, R. Maďar	86

Krátké sdělení | Short communications

Seven-year survival after transapical transcatheter aortic valve implantation for intermediate and high surgical risk or inoperable patients M. Hulman, M. Beňa, I. Gasparovič, V. Hudec, B. Bezák, P. Artemiou	90
--	----

Kazuistika | Case report

Diagnostic Challenge in a Patient with Prosthetic Mitral Valve: Surgical Remnant or Artifact M. Gul, S. İnci	92
---	----

Oficiální stanovisko EHRA | EHRA position paper

Dálková monitorace implantovaných elektronických přístrojů v kardiologii. Zákonné požadavky a etické principy – společné stanovisko Pracovní skupiny Výboru pro regulační záležitosti Evropské kardiologické společnosti a Evropské asociace srdečního rytmu. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností M. Tábořský, J. Kautzner, H. Wünschová, L. Nečasová, M. Fedorco, P. Bradáč, A. Hlavinka, P. Šustek	95
---	----

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

Prof. MUDr. Jan Černý, CSc., se dožívá 80 let P. Němec	112
Prof. MUDr. Jan Černý, CSc., se dožívá významného životního jubilea M. Aschermann	113
Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, má jubileum J. Špinar, L. Špinarová	114
Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, slaví životní jubileum M. Aschermann	115
MUDr. Jiří Humhal sedmdesátníkem M. Aschermann	116
Doc. MUDr. Eva Mandysová, CSc., a MUDr. Pavel Formánek – v letošním roce oslavují svoje významné životní jubileum a oba ve stejný den P. Neužil	117
Třicet let Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně P. Němec, J. Černý	119

Aktuální sdělení

Požadavky na výcvik kardiologů v endovaskulární léčbě akutních ischemických iktů. Mezioborová dohoda Iktové rady Evropské kardiologické společnosti (ESC Council on Stroke), Evropské asociace perkutánních kardiovaskulárních intervencí (EAPCI) a Evropského výboru pro neurointervence (European Board for Neurointerventions, EBNI) P. Widimský	122
---	-----

Z historie kardiologie

Po stopách Stanislava Mentla z Malé Losenice do vinohradské nemocnice P. Čech	124
--	-----

Zpráva o knize

Jana Šeblová, Jiří Knor a kolektiv: Urgentní medicína v klinické praxi lékaře J. Petrášek	128
--	-----

Na obálce tohoto čísla:

Extrémně rychlá progresse intimálního ztlustění již během prvního roku po transplantaci srdce.

(Eckhardt T, Pazderník M. Koronární nemoc srdečního štěpu v současnosti. Přehledový článek, str. 73–78)

Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants one year after electrical cardioversion

Alberts Berzins^{a,b}, Evija Knoka^{b,c}, Viesturs Nevzorovs^d, Oskars Kalejs^{b,c}, Aivars Lejnieks^{a,b}

^a Riga East University Hospital, Riga, Latvia

^b Department of Internal Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

^c Latvian Centre of Cardiology, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

^d Faculty of Medicine, Riga Stradins University, Riga, Latvia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 4. 2020

Revised: 18. 6. 2020

Accepted: 21. 6. 2020

Available online: 1. 2. 2021

Klíčová slova:

Elektrická kardioverze

Fibrilace síní

Perorální antikoagulancia

SOUHRN

Úvod: Fibrilace síní (FS) je celosvětově nejčastější formou arytmií, která postihuje přibližně 33 milionů jedinců. Antikoagulačním volby v prevenci cévní mozkové příhody u jedinců s FS je již dlouho warfarin. Několik velkých studií prokázalo, že nová (přímá) perorální antikoagulancia (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) mají z hlediska bezpečnosti a účinnosti řadu předností, jako například fixní dávku a předvídatelnější farmakokinetiku.

Metody: Naše studie, provedená v lotyšském kardiocentru Fakultní nemocnice Pauls Stradins (Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvian Centre of Cardiology), probíhala od října 2015 do června 2017. Do studie bylo zařazeno celkem 356 pacientů, u nichž byla provedena elektrická kardioverze (EKV).

Výsledky: Jeden rok po EKV užívalo 27,5 % pacientů warfarin, 33,7 % pacientů NOAC, zatímco 38,8 % jich neužívalo žádná perorální antikoagulancia. Devět (2,5 %) pacientů, kteří se studie zúčastnili, v následujícím roce zemřelo. Celkem u osmi pacientů (2,2 %) došlo k významnému krvácení a tři pacienti (0,8 %) prodělali nefatální ischemickou cévní mozkovou příhodu. Incidence nefatální ischemické cévní mozkové příhody u pacientů užívajících warfarin byla 2 %, přičemž u pacientů užívajících NOAC nebyla žádná taková příhoda zaznamenána ($p = 0,20$). Incidence významného krvácení byla 5,1 % versus 2,5 % ve skupinách s warfarinem, resp. NOAC ($p = 0,12$).

Závěry: Ve srovnání s podobnými studiemi prokázala naše studie nízkou incidenci ischemických cévních mozkových příhod a významného krvácení i nízkou celkovou mortalitu. Jeden rok po EKV se užívání warfarinu snížilo o 2,8 % ($p = 0,63$) a v případě rivaroxabanu a dabigatranu o 17,5 % ($p = 0,001$), resp. 17,4 % ($p = 0,001$). Naše studie tak prokázala, že NOAC představují bezpečnou a účinnou alternativu k warfarinu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the world, affecting around 33 million people. Warfarin has been the anticoagulant of choice for the prevention of ischemic stroke in AF patients for a long time. Several large studies have shown that non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) offer numerous advantages regarding safety and effectiveness, such as fixed dose and more predictable pharmacokinetics.

Methods: The study was conducted at Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvian Centre of Cardiology. The study took place from October 2015 to June 2017. A total of 356 patients who had undergone electrical cardioversion (ECV) was included in this study.

Results: One year after ECV, 27.5% of patients used warfarin, 33.7% of patients used NOACs, whereas 38.8% did not use any oral anticoagulants. Nine (2.5%) of the patients who participated in the study died during the following year. Overall, eight patients (2.2%) suffered from significant bleeding and three patients (0.8%) had a non-fatal ischemic stroke. The rate of non-fatal ischemic stroke in patients who used warfarin was 2% and no cases were observed in patients who used NOACs ($p = 0.20$). The rate of significant bleeding was 5.1% versus 2.5% in warfarin and NOAC groups, respectively ($p = 0.12$).

Conclusions: Compared with similar studies, our study showed a low rate of ischemic stroke and significant bleeding, and a low total death rate. One year after ECV, the use of warfarin decreased by 2.8% ($p = 0.63$), the use of rivaroxaban and dabigatran decreased by 17.5% ($p = 0.001$) and 17.4% ($p = 0.001$). The study shows that NOACs are a safe and effective alternative to warfarin.

Keywords:

Atrial fibrillation

Electrical cardioversion

Oral anticoagulants

Address: Alberts Berzins, Riga East University Hospital, Hipokrata street 2, LV-1038 Riga, Latvia, e-mail: albertsberzinsh@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.063

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the world affecting around 33 million people. It is estimated that by 2030 there will be 20 million patients with AF in Europe.^{1,2}

Patients with AF have a five times greater risk of suffering from stroke and an increased risk of myocardial infarction, heart failure and death. Moreover, AF creates large economic burden due to its rapidly increasing prevalence and incidence.^{3,4}

Rhythm and rate control are the two basic principles of AF treatment. Regarding mortality and cardiovascular disease, rate control is similar to rhythm control. Accordingly, rate control is often recommended as the first choice for symptomatic AF patients. However, many patients are symptomatic even with lower heart rate, therefore electrical cardioversion (ECV) or pharmacological cardioversion are offered to these patients as the next step. In general, ECV is a safe method for restoring sinus rhythm. However, without adequate anticoagulation, the post-procedure risk of cardioembolic events is 57%. If an episode of AF persists for more than 48 hours or the duration of episode is unknown, anticoagulants are considered mandatory before cardioversion. Due to increased peri- and post-procedural thromboembolic risk, the European Society of Cardiology guidelines recommend that anticoagulant therapy should be started at least three weeks before and continued four weeks after cardioversion.⁵⁻⁷

Historically, warfarin has been the anticoagulant of choice for the prevention of ischemic stroke in AF patients. However, several large-scale studies have shown that non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) rivaroxaban, dabigatran and apixaban offer numerous advantages regarding safety and effectiveness. In contrast to warfarin, they have a fixed dose, more predictable pharmacokinetics, fewer interactions with food and other medications, and no need for controlling coagulation parameters. Based on these factors, NOACs are a safe and suitable alternative to warfarin for thromboembolic prophylaxis in patients with non-valvular AF.⁸⁻¹²

The goal of the study was to determine the most frequently prescribed anticoagulants and their usage in the patient population of the study. In addition, safety of the respective medications and thromboembolic event rate one year after ECV was evaluated.

Methods

Study design and patients

The study was conducted at Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvian Centre of Cardiology from October 2015 to June 2017. A total of 356 patients who had undergone ECV were included in this study. Patients were admitted with AF, which was confirmed with an ECG carried out by a general practitioner, cardiologist, or emergency medical services personnel. Another ECG was performed in the ward where the patient was hospitalized.

Study inclusion criteria were age ≥ 18 years, confirmed AF in a 12-lead ECG, and ECV during hospitalization. Patients were excluded if their life expectancy after ECV was

less than 12 months or if atrial fibrillation spontaneously reverted to sinus rhythm.

An anonymous patient questionnaire was used to collect the patient demographic data, information about hospitalization, duration of arrhythmia, medication used for rhythm control and anticoagulation, and history of electrical or pharmacological cardioversion. Information about comorbidities and ECV results was obtained from the patient case record. Based on the information obtained, the CHA₂DS₂-VASc score was calculated for each patient.

Patients also participated in a phone survey one year after hospitalization. The following information was collected: number of hospitalizations during the previous year and reasons for hospitalization, medication used for heart rhythm and rate control, medication used for thromboembolic prophylaxis, medication side effects (significant bleeding etc.). Significant bleeding was defined as bleeding events, including gastrointestinal bleeding, haemorrhagic strokes, other intracranial bleeding events and bleeding at other sites that requires hospitalization.

In the case of the patient death, the relatives were asked to provide detailed information about the cause of death and the medications used.

The study was approved by the Ethics Committee of Riga Stradins University. All patients received informative materials with the description of the study and all patients gave written consent after familiarizing themselves with the description.

Statistical methods

All data obtained during this study were processed with Microsoft Excel 365 and IBM SPSS Statistics 22.0. Descriptive statistical methods were used to characterize patient parameters: summary tables with columns, bar graphs or histograms, mean arithmetic and standard deviation. Unpaired t-test or Mann-Whitney test were used to compare continuous variables, and Pearson ² or Fisher's exact test (if the number of expected cases was $n < 5$ in one of the columns in the table) were used to compare categorical variables in the study subgroups, as appropriate.

The McNemar test was conducted to compare the use of anticoagulants upon leaving the hospital and one year later. All *p*-values were considered statistically significant at a 5% confidence level.

Results

The mean age of patients was 65.3 (± 10.6) years; 55.1% of patients were male. The mean characteristics of patients can be seen in Table 1. ECV was successful and sinus rhythm was restored in 325 (91.3%) patients. In patients with an AF episode lasting 48 hours or more or an unknown duration, the frequency of sinus rhythm restoration was lower, compared with patients with AF episode of less than 48 hours: 90.8% and 96.8%, respectively, $p = 0.023$. A total of 185 (51.9%) patients had at least one episode of AF over a period of one year.

Following ECV, warfarin was prescribed to 108 (30.3%) patients, NOACs were prescribed to 244 (68.6%) patients, 106 (29.8%) were prescribed dabigatran, and 138 (38.8%)

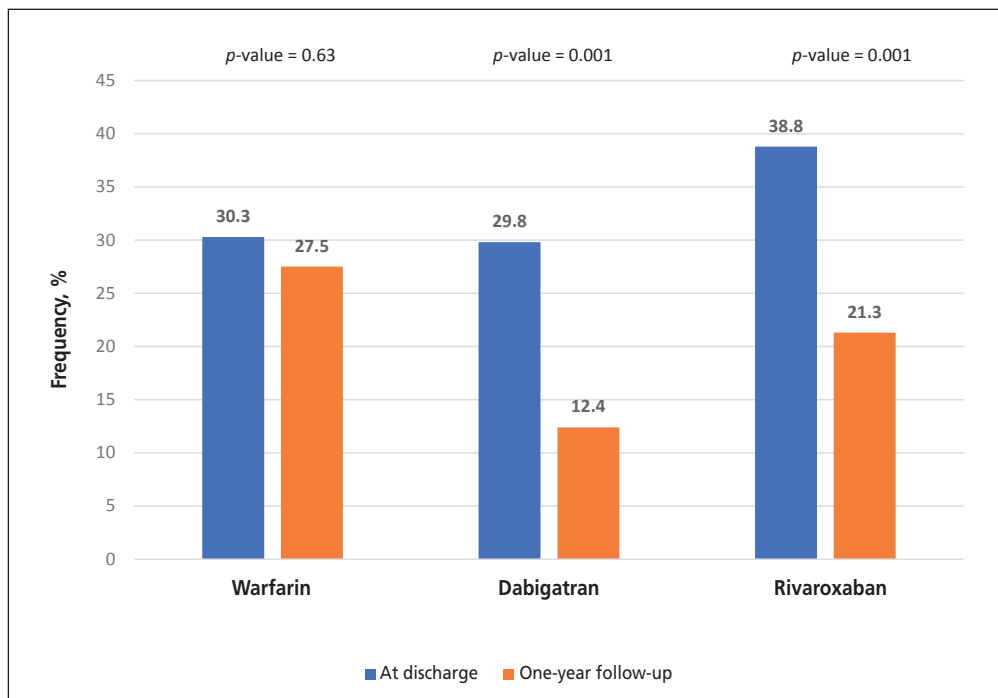


Fig. 1 – Change in the use of antithrombotic therapy one year after discharge.

Table 1 – Patient baseline characteristics

	Total, n (%)
Age (mean±SD)	65.3±10.6
Age >65 years	208 (58.4%)
Sex, male	196 (55.1%)
Body mass index (kg/m ²) (mean±SD)	31.5±5.7
History of arterial hypertension	241 (67.7%)
History of heart failure	182 (51.1%)
History of diabetes mellitus	62 (17.4%)
Prior myocardial infarction	42 (11.8%)
Prior stroke	37 (10.4%)
Implanted pacemaker	26 (7.3%)
History of radiofrequency catheter ablation	19 (5.3%)
History of AF	188 (52.8%)
Duration of paroxysm	
<48 h	31 (8.7%)
>48 h	253 (71.1%)
Unknown time	72 (20.2%)
Previous ECV	143 (40.2%)
CHA₂DS₂-VASc score	
0	19 (5.3%)
1	54 (15.2%)
≥2	283 (79.5%)

AF – atrial fibrillation; ECV – electrocardioversion; SD – standard deviation.

patients were prescribed rivaroxaban. One year after ECV, 98 (27.5%) patients used warfarin, 120 (33.7%) patients used NOACs, 44 (12.4%) used dabigatran and 76 (21.3%)

used rivaroxaban, while 138 (38.8%) did not use any oral anticoagulants. Within one year after ECV, the use of warfarin decreased by 2.8% ($p = 0.63$), the use of rivaroxaban and dabigatran decreased by 17.5% ($p = 0.001$) and 17.4% ($p = 0.001$), respectively (Fig. 1). At follow-up, 15 (13.9%) patients who were prescribed warfarin had switched to NOACs and 47 (19.2%) patients who initially received NOACs had switched to warfarin.

Patients who used warfarin were significantly older than patients who used NOACs (68.1 ± 1.3 vs. 63.2 ± 1.1 , $p = 0.003$) and had more risk factors for thromboembolic events: female sex (49.0% vs. 41.3% $p = 0.028$), chronic heart failure (60.4% vs. 45.4%, $p = 0.019$), diabetes mellitus (26.6% vs. 13.2%, $p = 0.003$) (Table 2).

No peri-procedural cardioembolic events were observed in this study.

Nine (2.5%) patients who participated in the study died during the following year. Three patients died from stroke, one from complications arising from myocardial

Table 2 – The distribution of CHA₂DS₂-VASc scores for warfarin and NOACs groups

	Warfarin	NOAC	p-value
Mean age	68.1	63.2	0.003
Sex, female	49.0%	41.3%	0.028
Heart failure	60.4%	45.4%	0.019
Hypertension	82.6%	77.8%	0.47
Age >75 years	17.7%	14.2%	0.57
Diabetes mellitus	26.6%	13.2%	0.003
Vascular disease	11.3%	9.2%	0.65
Stroke	8.2%	13.3%	0.27

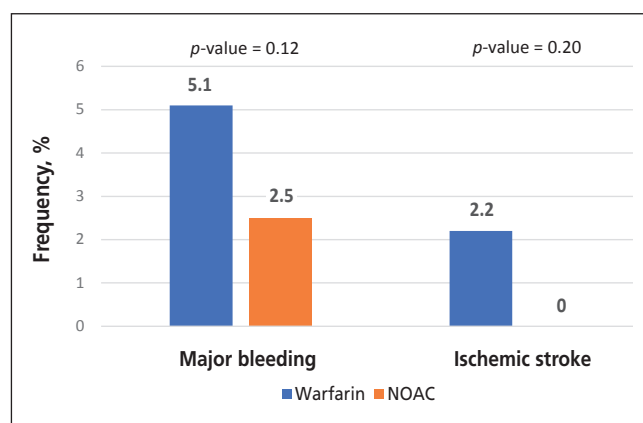


Fig. 2. – The incidence of non-fatal ischemic stroke and major bleeding events in patients treated with warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs).

infarction, and five patients died from non-cardiac diseases. Two of the patients who died from ischemic stroke used anticoagulants (warfarin and rivaroxaban) and one patient did not use any medication for antithrombotic prophylaxis.

The rate of significant bleeding and non-fatal ischemic stroke was low among the patients who participated in this study, without significant differences between the warfarin and NOAC groups. The rate of non-fatal ischemic stroke in patients who used warfarin was 2% (two cases), and no cases of non-fatal ischemic stroke were observed in patients who used NOACs, $p = 0.20$. The rate of significant bleeding was 5.1% (five cases) vs. 2.5% (three cases) in warfarin and NOAC groups, respectively; $p = 0.12$ (Fig. 2).

For 70.3% ($n = 97$) of patients who did not use any oral anticoagulant one year after discharge from hospital, the CHA₂DS₂-VASc score was 2 or higher. Out of all patients who did not use any oral anticoagulants, one had had ischemic stroke (0.8%) and none of the patients mentioned any episodes of significant bleeding.

Discussion

Compared with similar studies, the present study showed a low rate of ischemic stroke, significant bleeding, as well as a low total death rate in the patient population of the study.^{13–15}

During the year following discharge from hospital, three patients died from ischemic stroke; two of them were taking anticoagulants. One of the patients used warfarin and the other one used rivaroxaban. Both patients had a high risk of thromboembolic events, as their CHA₂DS₂-VASc score was ≥ 2 . The European Society of Cardiology guidelines state that optimal international normalised ratio (INR) in patients with nonvalvular AF is 2.0–3.0. In some patients, the target INR could be difficult to reach due to several factors, such as interactions with other medications and diet-related errors.¹³ A meta-analysis by Shin et al. showed that patients taking warfarin were in the therapeutic range about 60% of the time.¹⁶ Unfortunately,

there are no accurate data available whether a patient had achieved the target INR. We assume that patient's INR was below therapeutic range and this may be the reason for fatal outcome.

Warfarin might not be the only culprit here, as the second patient who died of ischemic stroke was taking rivaroxaban. Studies show that oral bioavailability of a 10 mg tablet dose of rivaroxaban is up to 80–100% irrespective of fasting or fed conditions, unlike the 20 mg rivaroxaban tablet, whose maximum bioavailability under fasting conditions is only 66%.¹⁷ 25% of patients participating in the present study took rivaroxaban on a fasting condition. This in turn increases the risk of thromboembolic events.

One year after electrical cardioversion, three (0.8%) patients suffered non-fatal ischemic stroke. This rate is lower than reported in the study by Apostolakis et al., where clinical outcomes six months after electrical cardioversion were analysed, showing a 0.9% rate of stroke and transient ischemic attack.¹³ A different study, conducted by Shin et al, reported that the rate of stroke one month after electrical cardioversion was 0.5% in their patient group.¹⁵ Our study shows a low stroke rate, even in patients who were not taking anticoagulants. This could be attributed to a low number of patients participating in study and a relatively short follow-up period. A limitation of the follow-up was that patients were not inquired for how long they stopped taking oral anticoagulants after electrical cardioversion. Some patients may have stopped their oral anticoagulant therapy shortly before the follow-up.

The rate of significant bleeding in this study was 2.2%. Compared with Shin et al, who reported a 0.5% rate of significant bleeding during the one month follow-up after electrical cardioversion,¹⁵ and Apostolakis et al, who reported a 0.8% rate of significant bleeding six months after electrical cardioversion,¹³ our study shows a low rate of significant bleeding one year after electrical cardioversion. Further examining the study results, we can see that NOACs are a safe and effective alternative to warfarin. Significant bleeding and ischemic stroke rates were lower in the NOAC group than in the warfarin group. Our results are similar to data reported in a study by Femia et al., although, compared to NOACs, warfarin showed a non-significantly higher rate of stroke (1.8% vs. 0.6%) as well as a higher rate of significant bleeding (3.6% vs. 1.7%).¹⁴

The study results show that the number of warfarin users didn't change significantly, whereas NOAC usage decreased one year after electrical cardioversion. Most of the patients (38.9%) who discontinued the use of NOACs did not switch to any other anticoagulants, whereas 19.2% of patients switched to warfarin. Studies have shown that NOACs offer numerous advantages regarding safety and effectiveness, such as fixed dose, more predictable pharmacokinetics, fewer interactions with food and other medications, and no need to control coagulation parameters. The present study found that adherence to oral anticoagulant therapy was lower in patients taking NOACs. In a study conducted by Barret et al., approximately 2% of participants switched from NOACs to warfarin; the most common reasons for switching were bleeding episodes, recurrent venous thromboembolism, and re-

nal deterioration.¹⁸ The fact that many patients stopped taking NOACs and some switched to warfarin could be explained by various factors associated with the patient, general practitioner and medication price differences. At the time of this study, NOACs were not included in the government reimbursement system, therefore many patients, especially those with low income, could not afford NOACs. The large price difference between warfarin and NOACs was the main reason why so many patients discontinued the use of NOACs.

The main limitation of the study is the fact that we don't know the ratio of patients with and without atrial fibrillation at follow-up and that the patients were not inquired at what point they stopped taking oral anticoagulants following electrical cardioversion. Therefore is-chemic and bleeding event rate in patients who didn't receive OAK should be interpreted with caution.

Conclusions

The study shows a low rate of ischemic stroke and significant bleeding, and a low death rate. The usage of warfarin did not change one year after ECV, whereas NOAC usage decreased significantly. NOACs are a safe and effective alternative to warfarin.

Conflict of interest

None declared.

Funding body

None.

Ethical statement

Authors state that the research was conducted according to ethical standards.

Informed consent

I declare, on behalf of all authors, that informed consent was obtained from all patients participating in the study.

References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
4. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286–292.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
6. Weinberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:745–746.
7. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647–649.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
11. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157–164.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
13. Apostolakis S, Haeusler KG, Oeff M, et al. Low stroke risk after elective cardioversion of atrial fibrillation: an analysis of the Flec-SL trial, *International Journal of Cardiology* 2013;168:3977–3981.
14. Femia G, Fetahovic T, Shetty P, Lee A. Novel Oral Anticoagulants in Direct Current Cardioversion for Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ* 2018;7:798–803.
15. Shin DG, Cho I, Hartaigh Bó, et al. Cardiovascular Events of Electrical Cardioversion Under Optimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation: The Multicenter Analysis Yonsei Med J 2015;56:1552–1558.
16. Cios DA, Baker WL, Sander SD, et al. Evaluating the Impact of Study-Level Factors on Warfarin Control in U.S.-based Primary Studies: A Meta-Analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:916–925.
17. Stampfuss J, Kubitz D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;7:549–561.
18. Barrett A, Moore M, Ferrins P, et al. From a Direct Oral Anticoagulant to Warfarin: Reasons Why Patients Switch. *Ir J Med Sci* 2018;187:719–721.

Prognostic value of time dependent voltage abatement during remote magnetic navigation guided ablation in idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias

Raluca Sirbu Prisecaru^a, Leila Riahi^b, Bruno Schwagten^b

^a European Hospital Polissano Sibiu, Izvorului no 1, Sibiu, Romania

^b Cardiovascular Centre Middelheim, Antwerpen, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 4. 2020

Revised: 1. 12. 2020

Accepted: 7. 12. 2020

Available online: 2. 2. 2021

Klíčová slova:

Ablace

Časově závislé snížení voltáže

komorového EGM

Dlouhodobý výsledek

Ektopie z RVOT

Keywords:

Ablation

Long-term outcome

RVOT ectopies

Time related voltage abatement of ventricular EGM

SOUHRN

Kontext: Naším cílem bylo zjistit, zda časově závislé snížení voltáže (dV/dt) na komorových elektrogramech (EGM) během katetrizační ablace idiopatických arytmií z výtokového traktu pravé komory (right ventricular outflow tract, RVOT) s použitím systému Stereotaxis Niobe II představuje účinný ukazatel dlouhodobé úspěšnosti výkonu.

Metody: Do studie bylo zařazeno 26 po sobě následujících pacientů s akutní úspěšnou ablací RVOT pro předčasné komorové stahy (premature ventricular contractions, PVC) a/nebo komorové tachykardie (KT) s původem nejspíše v RVOT. Pozdní úspěšnost byla definována jako vymizení komorových ektopií z RVOT po tříměsíčním sledování bez antiarytmik (antiarrhythmic drug, AAD).

Výsledky: Po tříměsíčním sledování vymizely symptomy i arytmie u 20 (skupina 1) z 26 pacientů (77 %), přičemž k recidivě došlo u šesti pacientů (23 %) (skupina 2). Během RF ablace byl „warming up“ fenomén pozorován u 85 %, resp. 83,33 % pacientů ($p = 0,46$) po průměrné době (dt 2) $4,72 \pm 9,42$, resp. $10,75 \pm 11,34$ s ($p = 0,045$). Doba od zahájení aplikace RF energie (t0) do významného snížení voltáže (> 90 %) nebo obrácení polarity EGM (t1) u obou skupin činila $9,11 \pm 5,11$, resp. $32,16 \pm 10,33$ s ($p = 0,00006$). Hodnota dV/dt1 byla $95,44 \pm 87,6$, resp. $23,5 \pm 16,97$ $\mu V/s$ ($p = 0,024$).

Závěr: Časově závislé snížení voltáže na komorovém EGM spolu s dobou od zahájení RF ablace do významného snížení voltáže (> 90 %) nebo obrácení polarity EGM a dobou od aplikace RF energie do vzniku „warming up“ fenoménu představují možné prediktory dlouhodobé úspěšnosti RF ablace idiopatických arytmií vycházejících z RVOT.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Backgrounds: We set out to evaluate if time related voltage abatement (dV/dt) of ventricular electrograms (EGM) during catheter ablation of idiopathic right ventricular outflow tract (RVOT) arrhythmias using the Stereotaxis Niobe II system is an efficient marker of long-term procedural success.

Methods: Twenty-six consecutive patients with acute success of RVOT ablation for premature ventricular contractions (PVCs) and/or ventricular tachycardia (VT) suggestive of RVOT origin were included. Late success was defined as freedom of ventricular ectopies originating from the RVOT after 3 months of follow-up without antiarrhythmic drugs (AAD).

Results: After 3-month follow-up 20 of 26 patients (77%) remained free of symptoms and arrhythmias (group 1) and recurrences occurred in 6 patients (23%) (group 2). 'Warming up' during RF applications occurred respectively in 85% and 83.33% of patients ($p = 0.46$), after a mean period (dt 2) of 4.72 ± 9.42 vs 10.75 ± 11.34 s ($p = 0.045$). The time intervals from the onset of RF delivery (t0) to significant voltage abatement ($> 90\%$) or reversal of EGM polarity (t1) between the two groups were: 9.11 ± 5.11 vs 32.16 ± 10.33 s ($p = 0.00006$). dV/dt1 was 95.44 ± 87.6 vs 23.5 ± 16.97 $\mu V/s$ ($p = 0.024$).

Conclusions: Time related voltage abatement of ventricular EGM together with time interval from onset of RF ablation to significant voltage abatement ($> 90\%$) or reversal of EGM polarity and time interval from RF delivery to onset 'warming up' are possible predictors of long-term success after RF ablation of idiopathic RVOT arrhythmias.

Address: Raluca Sirbu Prisecaru, European Hospital Polissano Sibiu, Izvorului no 1, Sibiu, Romania, e-mail: raluvsirbu@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.114

Introduction

Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract (RVOT) tend to present as isolated premature ventricular complexes (PVCs), runs of non-sustained VT or sustained VT.¹ Unless it is the initial sign of an arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD), the prognosis is generally good, with an excellent long-term survival. For symptomatic patients in whom β -adrenergic blockers, calcium channel blockers^{2,3} or anti-arrhythmic drugs (AAD) class IC and III are ineffective⁴ or not desired and for patients in whom left ventricular (LV) dysfunction occurs⁵⁻⁷ radiofrequency (RF) ablation is a safe and effective treatment option.⁸

The acute success rate for ablation of RVOT ectopies in non-structural heart disease ranges from 65 to 97%.⁹⁻¹¹ When RF ablation is not successful,¹²⁻¹⁴ this can be due to intramural or epicardial origin of ectopies, occurrence of multiple morphologies of ectopic beats in the same patient or matching between the clinical VT and pace-map being less than 11 out of 12 leads. Despite high acute success rates, there is a recurrence rate of 5–23% during a follow up to 2 years.¹⁵⁻¹⁷

Endocardial activation time at the successful ablation site is the only predictor of long-term tachycardia recurrence reported in literature to our knowledge.¹⁸ Remote magnetic navigation (RMN) mapping and ablation of RVOT ectopies guided by the Stereotaxis Niobe II system (Stereotaxis, Inc., St Louis, MO, USA) appears to be safe, fast, and effective.¹⁹ The aim of our study was to evaluate if time related voltage abatement (dV/dt) of ventricular electrograms (EGM) during catheter ablation of idiopathic RVOT arrhythmias guided by RMN is an efficient marker of long-term procedural success.

Methods

Study population

Between July 2015 and January 2018, 26 patients with acute success of RVOT ablation for premature ventricular contractions (PVCs) and/or VT suggestive of RVOT origin were included in this study. All patients provided written informed consent. Patients were symptomatic and have been refractory to at least one AAD. Transthoracic echocardiography was performed in all patients for assessing right and left ventricle dimensions and left ventricle ejection fraction.

Mapping and ablation

PVCs were documented on the LabSystem PRO™ EP recording system (Bard Electrophysiology Division, Lowell, MA, USA). All procedures were performed under local anaesthesia. After obtaining vascular access, one 8F sheath was positioned in the right femoral vein. Navigation to the RVOT was performed utilizing a 3.5 mm tip irrigated magnetic catheter (NaviStar RMT ThermoCool, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Detailed mapping was performed with the CARTO 3D mapping system (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). The catheter movement within the RVOT was guided remotely by the Stereotaxis Niobe II system.

An activation map was made for each patient in order to determine the earliest local bipolar activation point (≥ 30 ms from the onset of the QRS) (Fig. 1). If PVCs were not

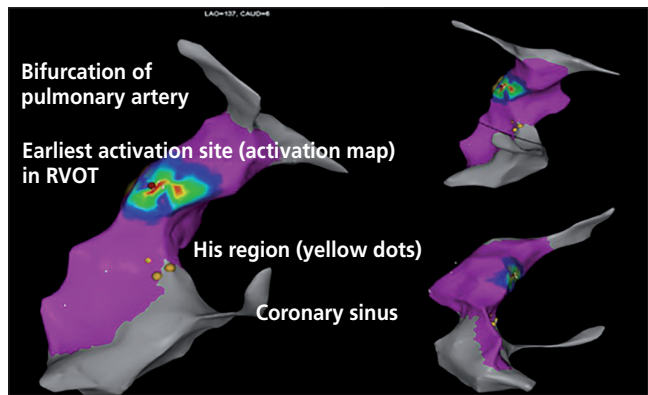


Fig. 1 – Illustration shows 3D activation map of right ventricular outflow tract LAO 137° – the earliest activation site where RF ablation was performed.

occurring frequently, Isoproterenol (15 to 30 μ g/min) was administered, and if this did not successfully increase the amount of ectopic beats, ablation was finally performed using pace mapping only. Pacing with output just above the threshold targeted the most optimal pace map ($\geq 11/12$ leads). After the focus of PVCs was identified, RF delivery was applied with a maximal power of 40 W, maximal temperature of 48 °C during 60 to 120 seconds and catheter irrigation flow set at 17 ml/min. Catheter stability was analysed semi quantitatively. If the ablation catheter displaced during application, RF delivery was interrupted. Procedural endpoint was the elimination of spontaneous clinical PVCs at baseline and after Isoproterenol (15 μ g/min) infusion post-ablation. A waiting period of 30 min was applied for all procedures. On the basis of the 3D anatomical mapping, RVOT was divided into six distinct sites to facilitate the description of the origin of PVC based on the successful ablation site: anterior, middle, and posterior septal sites and anterior, middle, and posterior free wall sites.

Parameters

The ventricular EGM amplitude during baseline (V0) and the new EGM amplitude during RF delivery at the moment of significant voltage abatement or reversal of EGM polarity (V1), were registered for each site of RF application. EGM amplitude was measured from the peak of the positive reflection of the EGM to the baseline. Thereafter, the difference between EGM amplitude ($dV = V0 - V1$) and the time interval between $t0 - t1$ ($dt1$) were calculated for each site of RF application. If warming up during RF occurred, time interval from onset of RF ablation to warming up of the arrhythmia ($dt2$) was also registered. Procedural time, radiofrequency application time, and fluoroscopy time were collected at the end of the procedure.

Post-procedural management

AAD were discontinued after RF ablation. All patients underwent follow-up at 1 and 3 months. Follow-up examinations consisted of symptom-based evaluation, 12-lead ECG, and 24-h Holter-monitoring. Late success of ablation was characterized by a significant decrease in PVC burden and absence of VT episodes with less than 500 PVC on the 24-h Holter-monitoring at 1 and 3 months after ablation. Otherwise, the case was defined as recurrence.

Endpoints

The primary endpoints were defined as recurrence of clinical PVCs at 3 months after ablation, the relationship between dV/dt1, dt1, dt2 and the recurrence versus the absence of PVCs and/or VT. Recurrence of clinical PVCs was considered in case of more than 500 PVC and/or of VT episodes on the 24-h Holter-monitoring at 3 months after ablation.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous data are presented as mean value plus standard deviation. Continuous variables were analysed with a paired t-test. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS 22 and Microsoft Excel Analyse-it software.

Results

Procedural data

Data are summarized in Table 1. RVOT was identified as the origin of the VES/VT in all 26 patients. Successful RVOT ablation sites were identified using a combined activation and pacing map in 19 patients (73%) and only a pacing map in 7 patients (27%). Acute success was obtained in all patients. After a waiting time of 30 minutes, no patient presented PVC recurrence with the same morphology as the clinical arrhythmia. Median total procedural time was 101±32 min, median total fluoroscopy time 204±98 s and median radiofrequency ablation time was 338±180 s. Median RF applications/ patient was 5. During and after the procedure, no pericardial tamponade, cardiac perforation or other major adverse events occurred.

Outcome after RVOT ablation

At 3 months of follow-up, 20 of 26 patients (76.92%) remained free of symptoms and arrhythmias (group 1). During a mean period of follow-up thereafter of 13.55±10.15 months, these patients presented no recurrence. During the 3 months of follow-up, recurrences occurred with evidence of VES or/and VT in 6 patients (group 2): one patient with ablation in an anteroseptal site, 4 patients in a posteroseptal site and one patient in posterior free wall site. Three out of 6 patients underwent a second RF ablation. After 3 months of follow-up after the second procedure, all patients were free of arrhythmias and symptoms. In one of these 3 patients, success was obtained after both right- and left-sided ablation.

Among patients with ablation based on pacing map, only one had arrhythmia recurrence (14.28%). In the ablation group based on both activation and pacing map, the recurrence rate was 26.31% (5 out of 19 patients). There was no significant difference with regard to clinical characteristics (gender, age) and several electrophysiological findings (type of map, the location of ectopic focus, and the type of arrhythmia) between patients with long-term successful ablation and those with recurrence of arrhythmia.

When comparing the two groups, 'warming up' during RF applications occurred respectively in 85% and 83.33 % of patients (*p* = 0.46), after a mean time (dt 2) of 4.72±9.42 vs 10.75±11.34 s (*p* = 0.045). The time intervals from the

onset of RF delivery (t0) to significant voltage abatement (>90%) or reversal of EGM polarity (t1) between the two groups were: 9 ± 5 vs 32 ± 10 (*p* = 0.00006) and dV/dt1 was 95 ± 87 vs 23 ± 16 μV/s (*p* = 0.024) (Table 2). Total RF application times for the two groups were 351 ± 206 versus 370 ± 120 s (*p* = 0.4).

Discussion

The rate of recurrence of 23.08% after a follow period of 13.55±10.15 months is slightly higher compared to those reported in literature (4–20%).^{20,21} The 76.92% success rate from the series suggests that long-term successful ablation of RVOT arrhythmia can be achieved in patients who present during RF ablation with a short time interval between onset of RF delivery (t0) to significant voltage abatement (>90%) or reversal of EGM polarity (t1) and a higher value of voltage abatement correlated to time interval between t0 and t1.

Although 'warming up' during RF ablation occurs when the origin site of the arrhythmia site is heated, in our study, 'warming up' was not a predictor of procedural success in the long run, even though shorter time intervals between the onset of RF delivery and onset of 'warming up' (dt2) tend towards predicting long-term success. This could be explained by RF delivery in the vicinity of the origin site of arrhythmia in group 2, close enough to produce 'warming up' due to delayed myocardial injury, but not sufficient to produce complete lesion at the origin of the ectopy.²²

Successful transmural lesion formation during RF ablation is the result of an ideal combination of contact force, power, duration of energy application, catheter stability, tissue temperature wall thickness and ablation catheter tip size and orientation.^{23–25} The mechanisms underlying long-term recurrence of ventricular arrhythmias originating from RVOT are unknown, but are likely due to inadequate lesion formation during the initial procedure. This may be due to the inability of achieving transmural lesions caused by poor catheter stability or insufficient wall contact creating acute tissue oedema causing only temporary suppression of arrhythmias. In standard electrophysiological settings, changes in EGM morphology may be helpful in determining successful transmural lesion formation.

The speed at which this reduction in EGM amplitude occurs, now seems to represent the most ideal combination of wall contact, catheter precision, and efficient transmural lesion formation.

Although RMN ablation was thought to be unstable and less effective in highly mobile cardiac regions as RVOT compared to RF ablations with manual navigation (MN), studies revealed that the lesion dimensions were larger with RMN compared to MN in the presence of simulated wall motion, consistent with greater catheter stability.²⁶

Several studies already proved the superiority of RMN guided ablation of VT compared with manual navigation in terms of acute success rate and procedure and fluoroscopy times.²⁷ First, this finding could be explained by the higher navigation capability, even in difficult positions, due to the absence of pre-defined catheter curves. Secondly, the positioning of the tip, the catheter stability, and contact are improved due to the constant magnetic

force directing the tip during application, allowing appropriate lesion formation.

Thirdly, RMN requires lower forces to maintain stable tissue contact than conventional manual ablation while creating equivalent lesions, making it also very suitable to be used in thin walled regions such as the outflow tracts.

It has been previously reported that mural swelling develops acutely in response to focal RF application.²⁸ This tissue swelling persists throughout the time of the ablation procedure and appears to resolve only within weeks to months. The swelling is most marked at the site of RF delivery, but also tends to spread, presumably through extension of interstitial oedema through the adjacent tissue, preventing optimal catheter tissue contact and RF energy delivery, leading to incomplete lesion and next to arrhythmia recurrence. Therefore it is paramount to achieve adequate lesion formation as soon as possible during the ablation procedure without causing too much 'collateral damage' by oedema formation.

Study limitations

This study has some limitations: the number of patients included is relatively small and this is a non-randomized, retrospective study. However, since the dt1, dt2, dV/dt1, were identified in our study as long-term outcome predictors post RVOT ablation, we believe that further studies and investigations are appropriate to confirm and establish a cut-off value of dt1, dt2, and dV/dt1 as possible predictors of long-term success.

There was no significant difference of time of RF application between our 2 groups, and thus the hypothesis, that some patients are more prone to development of oedema, exists.

Conclusions

Time related voltage abatement of ventricular EGM together with time interval from onset of RF ablation to significant voltage abatement (>90%) or reversal of EGM polarity and time interval from onset of RF ablation to 'warming up' are possible predictors of long-term success after RF ablation of idiopathic RVOT arrhythmias. Presence of 'warming up', however, is not significantly correlated to procedural success in the long run.

Conflict of interest

None declared.

References

- Bernard Belhassen. Radiofrequency Ablation of "Benign" Right Ventricular Outflow Tract Extrasystoles. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1266–1268.
- Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Right ventricular tachycardia: clinical and electrophysiological characteristics. *Circulation* 1983;68:917–927.
- Gill JS, Mehta D, Ward DE, Camm AJ. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality. *Br Heart J* 1992;68:392–397.
- Hoffmayer KS, Gerstenfeld EP. Diagnosis and management of idiopathic ventricular tachycardia. *Curr Probl Cardiol* 2013;38:131–158.
- Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011;8:1608–1614.
- Ban JE, Park HC, Park JS, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2013;15:735–741.
- Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm* 2007;4:863–867.
- Zhu DW, Maloney JD, Simmons TW. Radiofrequency catheter ablation for management of symptomatic ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:843–849.
- Joshi S, Wilber DJ. Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(Suppl1):S52–S58.
- Calvo N, Jongbloed M, Zeppenfeld K. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2013;13:14–33.
- Stevenson WG, Soejima K. Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2007;115:2750–2760.
- Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Reasons for failed ablation for idiopathic right ventricular outflow tract-like ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2013;10:1101–1108.
- Azegami K, Wilber DJ, Arruda M, et al. Spatial resolution of pacemapping and activation mapping in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:823–829.
- Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Wellens HJ. Predictors for successful ablation of right- and left-sided idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;79:309–314.
- O'Donnell D, Cox D, Bourke J, et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 2003;24:801–810.
- Vestal M, Wen MS, Yeh SJ, et al. Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation. *J Electrocardiol* 2003;36:327–332.
- Krittayaphong R, Sriratanasathavorn C, Dumavibhat C, et al. Electrocardiographic predictors of long-term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right ventricular outflow tract tachycardia. *Europace* 2006;8:601–606.
- Wen MS, Taniguchi Y, Yeh SJ, et al. Determinants of tachycardia recurrences after radiofrequency ablation of idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1998;81:500–503.
- Konstantinidou M, Koektuerk B, Wissner E, et al. Catheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia: a simplified remote-controlled approach. *Europace* 2011;13:696–700.
- Liang JJ, Shirai Y, Lin A, Dixit S. Idiopathic Outflow Tract Ventricular Arrhythmia Ablation: Pearls And Pitfalls. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:116–121.
- Dukkipati SR, Choudry S, Koruth JS, et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts: Indications, Strategies, and Outcomes-Part I. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2909–2923.
- Issa Z, Miller J, Zipes D. Clinical Arrhythmology and Electrophysiology 2009, p. 102.
- Wittkamp FH, Nakagawa F. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1285–1297.
- Kuck KH, Reddy VY, Schmidt B, et al. A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012;9:18–23.
- Reddy VY, Shah D, Kautzner J, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm* 2012;9:1789–1795.
- Bhaskaran A, Barry TA, Al Raisi S, et al. Magnetic Guidance Versus Manual Control: Comparison of Radiofrequency Lesion Dimensions and Evaluation of the Effect of Heart Wall Motion in a Myocardial Phantom. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;44:1–8.
- Baerenfeld T, Akca F, Schwagten B, et al. The magnetic navigation system allows safety and high efficacy for ablation of arrhythmias. *Europace* 2011;13:1015–1021.
- Ren JF, Callans DJ, Schwartzman D, et al. Changes in local wall thickness correlate with pathologic lesion size following radiofrequency catheter ablation: an intracardiac echocardiographic imaging study. *Echocardiography* 2001;18:503–507.

Inventory of heart failure in Morocco: about a series of 120 patients

Soulaymane Diakite*, Fatima Zohra Radi*, Hajar El Ouartassi, Zouhair Lakhal, Maha Raissouni, Ali Chaib, Abdelmajid Bouzerda, Atif Benyass

Service of Cardiology of Military Hospital Mohamed V of Rabat, Rabat, Morocco

* These authors participated equally in this work.

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 11. 5. 2020

Revised: 2. 7. 2020

Accepted: 3. 7. 2020

Available online: 2. 2. 2021

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční

Chlopenní srdeční vada

Srdeční selhání

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo zhodnotit kvalitu péče o nemocné se srdečním selháním ve srovnání se současnými doporučenými postupy na Klinice kardiologie Vojenské nemocnice Muhammada V. v Rabatu.

Materiály a metody: Do naší retrospektivní studie byli zařazováni po sobě následující jedinci přijatí pro echokardiograficky potvrzené srdeční selhání od ledna 2017 do března 2018 na Klinice kardiologie Vojenské nemocnice Muhammada V. v Rabatu. Pro analýzu údajů byl použit software SPSS 19.0.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 120 pacientů průměrného věku $66,42 \pm 10,78$ roku. Hlavním zjištěným rizikovým faktorem byla hypertenze následovaná kouřením a diabetem. Dyspnoe jako hlavní symptom byla uvedena v 97,5 % případů. Klinický obraz zahrnoval oboustranné srdeční selhání (83,3 %), levostranné srdeční selhání (80,8 %) a pravostranné srdeční selhání (38,3 %). Transtorakální echokardiografie prokázala srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí u 68,3 % pacientů a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí v 31,6 % případů.

Koronarografické vyšetření, provedené u 52 pacientů, prokázalo ischemickou chorobu srdeční v 65 % případů. Za hlavní etiologické faktory byly označeny ischemická choroba srdeční (57,5 %), chlopenní srdeční vada (24,1 %) a arteriální hypertenze (38,3 %).

Ve farmakoterapii jsou nejčastěji užívanými léky diuretika (97,5 %), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) / blokátory receptoru AT_1 pro angiotenzin II (86,6 %), beta-blokátory (33,6 %) a spironolacton (70 %), kombinace sacubitril/valsartan a ivabradin u 1,67 % pacientů. Mezi další používané léky patří digoxin (11,2 %) a amiodaron (9,2 %) u pacientů s fibrilací síní a refrakterním srdečním selháním. Na kardiiovaskulární rehabilitaci bylo odesláno 16,6 % pacientů. Výkony jako elektrická kardioverze ani strukturovaná terapeutická edukace všech pacientů se neprováděly. Nemocniční mortalita dosáhla 1,6 %.

Závěr: Přes epidemiologické a klinické charakteristiky vykazuje námi popsáná skupina pacientů řadu podobných znaků, jaké lze nalézt v evropských nebo amerických registrech. Je třeba vynaložit maximální úsilí k optimalizaci medikamentózní léčby.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to make an inventory of the quality of care regarding HF, in comparison with current recommendations, at the Cardiology Department of Mohammed V Military Hospital in Rabat.

Materials and methods: This is a retrospective study performed in consecutive patients admitted for heart failure documented by echocardiography, from January 2017 to March 2018, at the Cardiology Department of Mohammed V Military Hospital of Rabat. Data analysis is done by SPSS 19.0 software.

Results: One hundred and twenty patients with a mean age of 66.42 ± 10.78 years were included. The main risk factor observed in our series was hypertension followed by smoking and diabetes. Dyspnea is the main symptom reported in 97.5% of cases. The clinical picture is that of biventricular HF (83.3%), left-sided HF (80.8%) and right-sided HF (38.3%). On transthoracic echocardiogram, HF with impaired ejection fraction is found in 68.3%. HF with preserved ejection fraction constitutes 31.6% of the cases.

52 patients underwent coronary angiography showing coronary artery disease in 65 % of cases.

The main etiologies found are ischemic heart disease (57.5%), heart valve disease (24.1%), and arterial hypertension (38.3%).

Therapeutically, the most used drugs are furosemides (97.5%). ACE inhibitors/ARBs (86.6%), beta-blockers (33.6%), and spironolactone (70%), sacubitril/valsartan and ivabradine (1.67%). Other used drugs are digoxin (11.2%) and amiodarone (9.2%) in patients with atrial fibrillation or refractory HF. 16.6% of patients were referred to the cardiac rehabilitation service. There was neither electrical treatment nor a structured therapeutic education for all patients. Intra-hospital mortality rate was 1.6%.

Conclusion: Despite the epidemiological and clinical features, our present series have many similarities with those of European and American registries. Efforts must be made to optimize medical treatment.

Keywords:

Coronary artery disease

Heart failure

Valve disease

Address: Fatima Zohra Radi, Service of Cardiology of Military Hospital Mohamed V of Rabat, Morocco, e-mail: fatimazohraradi@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.066

Introduction

Heart failure (HF) is a public health problem.^{1,2} The number of patients with heart failure has been steadily increasing worldwide. The aging of the population and the improvement of the management of coronary artery disease, and hypertension remain the main etiologies.³ In the West, the prevalence of heart failure is known. However, this is not the case in Africa,⁴ particularly in North Africa.

Its management is the subject of international recommendations of which the homogeneous application differs for various reasons. The purpose of this study is to make an inventory of the quality of care regarding HF, in comparison with current recommendations, at the cardiology center of Mohammed V Military Hospital in Rabat.

Materials and methods

This is a retrospective study performed in the cardiology department of the MHMV in which we reused records of hospitalization of patients over the age of 15, admitted for an acute decompensated heart failure, from January 2017 to March 2018. Clinical diagnosis of HF was validated in the emergency room or in the cardiology department by a cardiologist, supported by an electrocardiogram, a chest X-ray and a Doppler echocardiography. Socio-demographic characteristics, medical history, cardiovascular risk factors, clinical presentation, and therapeutic modalities are collected. Blood count, serum creatinine, electrolytes, blood glucose, total cholesterol, transaminases

and C-reactive protein (CRP) are systematically requested. Troponin, thyroid stimulating hormone (TSH) and brain natriuretic peptide or its precursor (NTpro-BNP) are dosed on a case-by-case basis. HF with impaired systolic function is defined by a systolic fraction of the left ventricle <50%. Diastolic left ventricular dysfunction was retained when HF was accompanied by a preserved systolic EF (>50%), in the absence of an organic valvulopathy. The diagnosis of ischemic heart disease, in the absence of coronary angiography, is based on the association of a background pain, ECG anomaly, segmental and global kinetic disorders in transthoracic echocardiogram (TTE).

Among comorbidities, anemia is defined as hemoglobin (Hb) levels <12.0 g/dL in women and <13.0 g/dL in men (WHO). Renal failure is defined as a creatinine level >15 mg/l.

The collection and analysis of all these data are performed using SPSS 20.0 software. Relative frequencies and averages plus or minus standard deviation are calculated.

Results

HF is responsible for 14% of hospitalizations. The average length of hospital stay is 10 ± 4.6 days. The average age is 66.42 ± 10.78 years. The most represented age group is 66–75 years, as in 44%. A clear male predominance (65%) versus female (35%) with a male-to-female ratio of 1.85. The main cardiovascular risk factors are hypertension (53.3%), followed by smoking (46.3%), and diabetes (40.8%), with a cumulative risk of 2 factors in 54.1%. A history of cardiovascular disease is found in 66.5%. Dyspnea is the main symptom reported in 97.5% of cases. Clinical presentation is that of biventricular HF (83.3%), left-sided HF (80.8%) and right-sided HF (38.3%).

On the chest x-ray the following signs were found: cardiomegaly (90%), interstitial syndrome (59.1%), and pulmonary focus (31.1%).

On the surface electrocardiogram (ECG), the main signs found are Q waves of necrosis (30.8%), secondary repolarization changes (44.1%), atrial fibrillation (AFib) (32.5%), conduction disorders dominated by left and right bundle branch blocks respectively in 34.3% and 18% of cases.

In half of the cases, biology shows electrolyte abnormalities, renal failure (14.1%), anemia (23.3%) and infectious stigmas (29.1%).

On transthoracic echocardiogram (TTE), HF with impaired ejection fraction is found in 68.3%. HF with preserved ejection fraction in 31.6% of cases (Tables 1, 2).

Table 1 – Characteristics of patients with heart failure in the different categories

Groups of HF (EF)			
Classification	Systolic dysfunction with low EF	Systolic dysfunction with mid-range EF	Preserved ventricular function with normal EF
Women (%)	10	5	20
Men (%)	39.17	11.67	14.17
Middle age (years)	64.59	69	67.8
Hypertension (%)	20.83	13.33	19.17
Diabetes (%)	23.33	6.67	15
Smoking (%)	9.17	3.33	0.83
Obesity (%)	10.83	4.17	10

Table 2 – Distribution of patients according to etiology

Groups of HF (EF)			
Classification	Systolic dysfunction with low EF	Systolic dysfunction with mid-range EF	Preserved ventricular function with normal EF
Coronary heart disease (%)	5	3.33	15.83
Hypertension (%)	0.83	0	9.17
Valve disease (%)	5	3.33	15.83
Dilated cardiomyopathy (%)	35	1.67	1.67

Table 3 – Clinical and paraclinical characteristics of the 120 patients admitted for HF management at the cardiology center of Mohammed V Military Hospital in Rabat

Settings	Percentage (%), n = 120
Age (years)	66.4±10.28
Male	78 (65.5)
Cardiovascular risk factors	80 (66.6)
Hypertension	64 (53.2)
Smoking	56 (46.6)
Diabetes	49 (40.8)
Obesity/Overweight	42 (35)
Dyslipidemia	25 (20.8)
Heredity	10 (8.3)
Medical background	
Cardiovascular history	80 (66.6)
Renal failure	17 (14.1)
Systemic disease	8 (10.3)
Tumor	6 (5.00)
Pulmonary pathology	14 (11.6)
Clinical manifestations	
Systolic blood pressure	115.8±29.4
Diastolic blood pressure	73.7±16.1
Heart rate	98.7±25.8
Dyspnea (all stages)	117 (97.5)
Orthopnea	79 (65.8)
Paroxysmal nocturnal dyspnea	57 (47.5)
Chest pain	16 (13.3)
Left-sided heart failure	97 (80.8)
Biventricular heart failure	100 (83.3)
Right-sided heart failure	46 (38.3)
Electrocardiogram	
In sinus rhythm	52 (43.3)
Atrial fibrillation/flutter	39 (32.5)
Left ventricular hypertrophy (LVH)	15 (12.5)
Necrosis Q-wave	37 (30.8)
Secondary repolarization changes	53 (44.1)
Microvoltage	12 (10)
Bundle branch block	52 (43.3)
Atrioventricular block	7 (5)
Ventricular premature beats	13 (10.8)
Supraventricular premature beats	8 (6)
Transthoracic echocardiogram	
Enlarged LV end-diastolic volume	43 (35.8)
Reduced systolic ejection fraction	82 (68.3)
Preserved systolic ejection fraction	38 (31.6)
Pulmonary arterial hypertension	57 (47.5)
High filling pressures	74 (61.6)
Atrial enlargement	106 (88.3)
Biology	
Hemoglobin	11.9±2.2
C-reactive protein	47.9±65.6
Urea	0.24±0.7
Creatinine	14.9±9.35
Clearance	52.8±20.42
Potassium	3.84±0.80
Natremia	135.9±18.1
Ultra-sensitive thyroid stimulating hormone	3.11±8.8

52 patients underwent coronary angiography which objectified coronary artery disease in 65% of cases.

The main etiologies found are ischemic heart disease (57.5%), heart valve disease (24.1%) and arterial hypertension (38.3%) (Tables 3, 4).

Table 4 – Distribution based on etiology and triggering factor of heart failure in the 120 patients at the cardiology center of Mohammed V Military Hospital in Rabat

Settings	Percentage (%)
Etiologies	
Ischemic heart disease	69 (57.5)
Heart valve disease	29 (24.1)
Hypertension	46 (38.3)
Dilated cardiomyopathy	40 (33.3)
Restrictive cardiomyopathy	2 (1.6)
Primary pulmonary hypertension	1 (0.8)
HF triggering factors	
Therapeutic/diet break	108 (90)
Arrhythmias (AFib)	39 (32.5)
Infections	35 (29.1)
Anemia	28 (23.3)
Renal failure	17 (14.1)
Pneumopathy/COPD superinfection	5 (4.1)

On the therapeutic side, the most used drugs are furosemide (97.5%). ACE inhibitors/ARBs (86.6%), beta-blockers (33.6%), spironolactone (70%), sacubitril/valsartan and ivabradine (1.67%). Other used drugs are digoxin (11.2%) and amiodarone (9.2%) in patients with atrial fibrillation or refractory HF. 16.6% of patients were referred to the cardiac rehabilitation service. Coronary angiography was performed in 43.3% of patients. Coronary lesions were found in 77% of cases, 27.50% underwent angioplasty and 9.17% were revascularized by coronary artery bypass grafting.

There was neither electrical treatment nor a structured therapeutic education for all patients.

The intra-hospital evolution was good, intra-hospital mortality rate was 1% in the group of systolic dysfunction with low EF.

The mortality at 6 months of follow-up was similar in the 3 groups around 1.6%.

The re-hospitalization rate was 20% for acute heart failure episode, 13.5% in the group of systolic dysfunction with low EF.

An improvement in EF was noted in 2 patients put on sacubitril/valsartan.

Unfortunately we could not do a long-term follow-up, several patients were lost to follow-up.

Discussion

The evolution of HF is full of acute decompensations/remissions due to factors of decompensation or its self-aggravation.⁸ Hospitalizations are frequent in patients with heart failure. This high frequency is related to increasing rates of hypertension, diabetes mellitus, and to an improvement in the follow-up after myocardial infarction, which led to an increase in the prevalence of patients with chronic heart failure.

In our series, 56.6% of patients are hospitalized for acute decompensated HF for the first time, 24.1% and 15.3% experience their 2nd and 3rd hospitalizations, respectively. Same observation in Olmstead County, 83% of patients with HF were hospitalized at least once in less than 4.7 years.⁹ In addition to that, 66.9%, 53.6%, and 42.6% of patients were hospitalized at least 2, 3, and 4 times, respectively. Interestingly, only 16.5% of hospitalizations were due to HF. Most hospitalizations (61.9%) were related to non-cardiovascular conditions, suggesting that multimorbidity is a key risk factor for patients with HF, rather than HF itself.¹⁰ Readmission is strongly related to age-independent variables, such as the transition quality of care and complex social factors.^{11,12}

The average age of our study population joins the Western series, but remains older in comparison to the African series.^{4,13} This difference could be explained by the medical coverage that most of our admitted patients benefit from. Coronary artery disease and hypertension are the main causes of HF. An accurate diagnosis of the underlying cardiac pathology is essential for proper treatment, and echocardiography offers a complete, non-invasive, and relatively inexpensive evaluation.¹⁴ Many patients with HF also have a concomitant coronary heart disease with a prevalence ranging from 50% to 65%.¹⁵ In our series, the main cardiovascular etiology is ischemic heart disease (57.5%), which is consistent with data from several studies.

The predominant clinical form is acute congestive HF with impaired systolic function (68.3%). HF with impaired systolic function is best coded therapeutically. According to a recent study, the proportion of HF cases with impaired systolic ejection fraction increased from 47.8% in 2000–2003 to 56.9% in 2004 to reach 56% in 2007 and 52.3% between 2008 and 2010.¹⁶ This could be explained by an increase in the prevalence of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and multiple chronic diseases at the time of diagnosis of HF with impaired ejection fraction in patients. Contemporary therapy includes several proven drugs to reduce mortality and hospitalization rates in large randomized trials.^{1,2} It is recommended to start with ACE inhibitors/ARBs and beta-blockers as soon as possible then reach the maximum recommended dose or maximum tolerated dose by titration within the first six months.⁸

In our patients with left ventricular systolic dysfunction, the prescription of ACE inhibitors/ ARBs was 80.83% at admission and 86.67% at discharge. The prescription rate for beta-blockers was 41.67% at admission and 82.50% at discharge. The initiation of these therapeutic classes was effective on admission or during hospitalization in our study. Prescription rates for these drugs are broadly comparable to those reported in evaluation studies.^{17,18} The average prescription rate at discharge from hospital in England is 73% for ACE inhibitors alone,¹⁹ 85% for ACE inhibitors/ARBs and 82% for beta-blockers excluding patients with contraindications to the different molecules.¹⁹

For patients hospitalized for decompensated HF, the first immediate goal has remained unchanged for the past 15 years: rapid resolution of symptoms and congestion. Diuretics are the first-line drugs in the treatment of patients with heart failure and volume overload. Diuretics reduce

venous return, reduce ventricular filling pressures, result in fluid loss and decrease symptoms of pulmonary and systemic congestion. They are prescribed in combination with ACE inhibitors/ARBs and beta-blockers in the majority of our patients, 97.50% of cases. This is partly due to a non-compliance with appointments and a precarious stability of patients due to frequent therapeutic breaks; some patients returning to consultation only when they are again decompensated or symptomatic.

The prescription rate of spironolactone would significantly reduce mortality by 30% and the frequency of hospitalizations for HF worsening by 35%. ACC and AHA recommend spironolactone addition in Class I to selected patients, for stage II–IV HF with reduced ejection fraction, with careful monitoring of renal function and serum potassium.²⁰ In our patients, the prescription rate of spironolactone is 70.83% of cases. These results are far from those reported in some Western series.¹⁹ However, they accord with the results reported in African series (72.4%).¹⁷ Other medications have been prescribed on a case-by-case basis depending on the cause of HF, risk factors or associated complications.

The difficulties of management in our case were mainly related to side effects or contraindications of drugs. The quality of long-term treatment with the optimal medical treatment remains a challenge. Since maximum doses cannot be reached in many patients, the maximum tolerated medical treatment is recommended.

Whether or not patients have coronary artery disease, the occurrence of HF is a dramatic event with a mortality rate of 28.7% at 1 year.²¹ Coronary angiography is frequently performed in patients with a history of cardiovascular disease admitted for HF.²²

Coronary angiography was performed in 43.3% of cases, and coronary lesions were found in 77% of cases. 27.50% underwent revascularization with primary angioplasty and 9.17% underwent coronary artery bypass grafting.

Cardiac rehabilitation is the major component of HF management, improves morbimortality and quality of life, and reduces rehospitalizations rates in multidisciplinary programs.²³

In our series, 16% of patients are referred to the cardiac rehabilitation service. This rate is comparatively low compared to the rates observed in many Western series. This difference could be explained by the fact that our cardiac rehabilitation service is novel and had just been operational at the time of the study. There was no electrical treatment or placement of an intra-aortic balloon pump.

Conclusion

The main characteristics of this study are an early age, a clear male predominance, ischemic heart disease at the forefront of etiologies and a low rate of preserved ejection fraction HF. Despite the epidemiological and clinical features, our present series has many similarities with those of European and American registries. Therapeutically, despite the codified recommendations, the prescription rate of major drugs of HF in our series is satisfactory.

Efforts must be made to optimize medical treatment. This involves setting up cardiovascular rehabilitation and structured therapeutic education for patients.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6–13.
2. Thiam M. [Cardiac insufficiency in the African cardiology milieu]. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:217–218. [Article in French]
3. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, et al. [Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network]. *Rev Med Interne* 2005;26:845–850. [Article in French]
4. Naibé DT, Kambiré Y, Yameogo RA, et al. Functional capacity assessment in patients with chronic heart failure through the six minute walk test in the cardiology department of Yalgado Ouédraogo University Hospital, Burkina Faso. *J Cardiovasc Res* 2015;4:6. <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8602.1000238>
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–e327.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
8. Kambiré Y, Konaté L, Diallo I, et al. [Assessment of medical management of heart failure at National Hospital Blaise COMPAORE]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2019;68:22–27. [Article in French]
9. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clin* 2017;13:417–426.
10. Dharmarajan K, Dunlay SM. Multimorbidity in older adults with heart failure. *Clin Geriatr Med* 2016;32:277–289.
11. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695–1702.
12. Dharmarajan K, Hsieh A, Dreyer RP, et al. Relationship between age and trajectories of rehospitalization risk in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2016;65:421–426.
13. Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, et al. Readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia among young and middle-aged adults: a retrospective observational cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001737.
14. Gupta VA, Nanda NC, Sorrell VL. Role of Echocardiography in the Diagnostic Assessment and Etiology of Heart Failure in Older Adults Opacify, Quantify, and Rectify. *Heart Failure Clin* 2017;13:445–466.
15. Doshi D, Ben-Yehuda O, Bonafede M, et al. Underutilization of Coronary Artery Disease Testing Among Patients Hospitalized With New-Onset Heart Failure. *JACC* 2016;68:450–458.
16. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004.
17. Damasceno A, Mayosi BM, Sani M, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries: results of the sub-saharan africa survey of heart failure. *Arch Intern Med* 2012;172:1386–1394.
18. Blecker S, Agarwal SK, Chang PP, et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *JACC* 2014;63:123–130.
19. National Institute of cardiovascular outcomes research (NICOR), British Society of Heart Failure (BSH). National Heart Failure Audit April 2012–March 2013; 2013. <http://www.ud.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/hfannual12-13.pdf>
20. Aronow WS. Treatment of Heart Failure with Abnormal Left Ventricular Systolic Function in Older Adults. *Heart Failure Clin* 2017;13:467–483.
21. Lamblin N, Meurice T, Tricot O, et al. First Hospitalization for Heart Failure in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Determinants, Role of Incident Myocardial Infarction, and Prognosis. *J Card Fail* 2018;24:815–822.
22. Ohman EM, Velazquez EJ. Revascularization for Heart Failure. *JACC: Heart Fail* 2018;6:527–529.
23. Jourdain P, Juillière Y. Éducation thérapeutique du patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique : proposition d'un programme structuré multiprofessionnel par la Task Force française sur l'Éducation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque sous l'égide de la Société française de cardiologie. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:189–201.

Measures of chronic heart failure as the markers of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by circulatory failure

Natalya S. Akimova, Oksana V. Bugaeva, Larisa E. Konshina, Yury G. Shvarts

V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 7. 2020

Revised: 21. 9. 2020

Accepted: 26. 10. 2020

Available online: 5. 2. 2021

Klíčová slova:

Difúzní koeficient molekul vody

Chronické srdeční selhání

Ischemická choroba srdeční

Kognitivní dysfunkce

Tloušťka šedé hmoty

Keywords:

Chronic heart failure

Cognitive dysfunction

Coronary heart disease

Diffusion coefficient of the water molecules

Gray matter thickness

SOUHRN

Cíl: Zkoumat vztah mezi morfologickými a funkčními změnami mozku versus ejekční frakcí levé komory a funkční třídou chronického srdečního selhání.

Materiál a metody: U 54 pacientů s chronickým srdečním selháním třídy II–IV ischemické etiologie byly provedeny kognitivní testy, echokardiografické vyšetření a vyšetření mozku nukleární magnetickou rezonancí.

Výsledky: Se zvyšující se funkční třídou chronického srdečního selhání lze pozorovat nižší kognitivní skóre V a VII podle Wechslerovy škály, řidší šedou hmotu v parietálním laloku, menší objem hipokampu, nižší difúzní koeficient molekul vody v šedé hmotě parietální a okcipitální oblasti a menší šířku dolních stopek středního mozku. Srovnávací analýza parametrů centrální nervové soustavy u pacientů s chronickým srdečním selháním a různými hodnotami ejekční frakce levé komory neprokázala statisticky významné rozdíly.

Závěr: Naše výsledky potvrzují význam funkční třídy chronického srdečního selhání jako ukazatele kognitivní dysfunkce a patologických změn v šedé i bílé hmotě, zatímco ejekční frakce levé komory je zjevně méně užitečným parametrem.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: To study the relationship between the cerebral morpho-functional changes and left ventricular ejection fraction and functional class of chronic heart failure.

Materials and methods: The cognitive tests, echocardiography, and brain nuclear magnetic resonance imaging were performed in 54 patients with class II–IV chronic heart failure of ischemic origin.

Results: While the functional class of chronic heart failure is increased, lower Wechsler V and VII cognitive scores, thinner parietal gray matter, smaller hippocampal volume, lower diffusion coefficient of the water molecules in the parietal and occipital white matter, and lower middle cerebellar peduncle width are observed. The comparative analysis of the central nervous system parameters in patients with chronic heart failure with various left ventricular ejection fraction revealed no significant differences.

Conclusion: The results confirm the significance of the chronic heart failure functional class to be as a marker of cognitive dysfunction and pathological changes both in gray and white matter, while left ventricular ejection fraction is clearly less useful.

Address: Natalya S. Akimova, MD, DSc, FSBEI HE, V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia;

e-mail: astraveritas@yandex.ru

DOI: 10.33678/cor.2020.097

Introduction

The increasing number of investigators pays their attention to extracardiac disorders, including central nervous system (CNS) disorders, in patients with cardiovascular diseases (CVD). These extracardiac CNS disorders include the development or aggravation of existing cognitive dysfunction.^{1–6}

Our previous studies demonstrated the significant correlation between the severity of chronic heart failure (CHF) and functional (cognitive functions) and morphological (temporal, parietal, and occipital gray matter thickness, middle cerebellar peduncle width, and diffusion of the water molecules) status of the central nervous system.^{7–9}

In modern cardiology, functional class (FC) and left ventricular ejection fraction (LVEF) are the most commonly used parameters to determine the severity of CHF.^{3–5,10} Generally, while LVEF is decreased, FC is increased, but the correlation between FC and LVEF is not clearly defined. Typically, the patients with low ejection fraction (<35%) report no significant CHF symptom, while some patients with heart failure characterized with relatively preserved systolic function (LVEF ≥45%) have FC III or even FC IV.

The objective of the study

To investigate the comparative relationships between the cerebral functional and morphological changes and factors most commonly used to determine the severity of CHF: LVEF and FC.

Materials and methods

The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice principles and was approved by the Local Ethics Committee. The inclusion criteria were as follows: CHF developed on the background of confirmed coronary heart disease (CHD); age ≤65 years old; use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and beta-blockers at a stable dose for four weeks before enrollment. The patients who had acute or subacute CHD; diabetes mellitus; cerebrovascular accident (including in history); atherosclerotic plaques in the arteries of the head and neck with hemodynamically significant stenoses (narrowing >50% of the arterial lumen) by duplex ultrasound; dementia according to Mini-Mental Score Examination (MMSE) score; myocarditis; thyroid dysfunctions; severe valvular defects, laboratory results reflecting severe liver and kidney dysfunction; other somatic disorders that, in investigator's opinion, can be an independent cause of cognitive disorders; and contraindications to nuclear magnetic resonance imaging (NMRI); abused alcohol; administrated neurometabolic and/or neurotrophic agents and any other substances that directly or indirectly affect cognitive function, within 90 days before enrollment were excluded from the study. History data and clinical examination results were entered in the formalized medical history. If a patient had decompensated CHF, he/she was included in the study 1

Table 1 – Primary clinical characteristics of the examined patients (median and quartiles)

Parameter	Patients with chronic heart failure (n = 54)
Age, years	58.08 (53–63)
Males, n (%)	31 (58)
Height, cm	171 (160.5–174.5)
Body weight, kg	84.8 (74.5–95.5)
Left ventricular ejection fraction, %	48.5±16.7
Patients with ejection fraction <45%, %	48.2
Patients with functional class III–IV, %	43.7
Previous myocardial infarction, n (%)	30 (55.4)
Arterial hypertension, n (%)	48 (88.3)
Coronary heart disease duration, months	60.1 (35.7–86.1)
Chronic heart failure duration, months	46.2 (20.6–68.7)

month after stabilization. All study tests were performed in the mornings when the informed consent was signed. Totally, 54 patients were enrolled. The primary clinical characteristics of the examined patients are presented in Table 1.

In addition to the common clinical laboratory tests, standard electrocardiography (ECG) and echocardiography were performed, and the following primary parameters were taken into account: left atrial end-systolic dimension (LAESD), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), and right ventricular end-diastolic dimension (RVEDD). In some cases, cycle ergometer and 24-hour Holter monitoring were used to verify CHD. To assess the CNS morphology, NMRI of the brain was used. NMRI was performed using Philips Achieva 1.5 T device. The gray matter (GM) thickness in the occipital, frontal, parietal and temporal lobes, as well as volume of the right and left hippocampus – parts of the limbic system involved in formation of emotion and memory consolidation, were measured. To investigate the white matter (WM), the middle cerebellar peduncle width was determined. In addition to the standard diffusion-weighted brain NMRI, the diffusion coefficient (DC) of the water molecules in the gray and white matter of the occipital, frontal, parietal, temporal lobes and hippocampus were calculated. The cognitive functions were assessed via Wechsler Verbal and Nonverbal Scale of Ability (V and VII subtests) and Bourdon test (Dot Cancellation Test). To exclude dementia, the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale – a brief scale assessing mental status, was used.

Statistical analysis

Categorical variables were summarized using frequencies (%). The mean±standard deviation was used for continuous variables. The independent samples t-test was used for continuous variables. Categorical variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. The relationship between the functional and morphological changes in the brain and LVEF and CHF FC were analyzed using nonparametric correlation (Kendall test) and canonical analyses. A *p*-value <0.05 was taken as

Table 2 – Cognitive measures and nuclear magnetic resonance imaging parameters of the brain in patients with FC II and FC III–IV (median and quartiles)

Parameter	FC II (n = 30)	FC III–IV (n = 24)	Significance level (p)
Age, years	54.4	54.6	0.85
Wechsler V, scores	10.75 (10.91–12.59)	9.09 (8.06–11.94)	0.04
Wechsler VII, scores	39.83 (42.71–44.66)	32.78 (27.07–37.93)	0.03
Bourdon test (vigilance), units	0.89 (0.87–0.93)	0.83 (0.64–1.02)	0.08
Bourdon test (time spent), characters per minute	115.63 (106.86–124.40)	111.82 (102.50–121.14)	0.60
Frontal gray matter thickness, mm	4 (3.5–4)	3.5 (3.5–4.5)	0.51
Parietal gray matter thickness, mm	3.5 (3.5–4)	3 (3–3.8)	0.02
Occipital gray matter thickness, mm	3.5 (3–4)	3 (3–3.5)	0.43
Temporal gray matter thickness, mm	4 (4–4.5)	4 (3.75–4)	0.71
Right hippocampal volume, cm ³	5.54 (4.30–6.40)	4.26 (3.71–4.87)	0.02
Left hippocampal volume, cm ³	5.02 (4.25–5.81)	4.38 (4.03–5.26)	0.09
Diffusion coefficient in the frontal gray matter, m ² /s	0.44 (0.39–0.45)	0.39 (0.35–0.4)	0.2
Diffusion coefficient in the parietal gray matter, m ² /s	0.44 (0.4–0.46)	0.43 (0.35–0.47)	0.71
Diffusion coefficient in the occipital gray matter, m ² /s	0.47 (0.41–0.49)	0.44 (0.38–0.45)	0.26
Diffusion coefficient in the temporal gray matter, m ² /s	0.45 (0.41–0.46)	0.43 (0.4–0.46)	0.77
Diffusion coefficient in the right hippocampal gray matter, m ² /s	0.37 (0.34–0.41)	0.34 (0.31–0.37)	0.11
Diffusion coefficient in the left hippocampal gray matter, m ² /s	0.37 (0.35–0.41)	0.33 (0.29–0.36)	0.08

Table 3 – Cognitive measures and nuclear magnetic resonance imaging parameters of the brain in patients with left ventricular ejection fraction >45% or <45% (median and quartiles)

Parameter	Patients with LV EF ≥45% (n = 28)	Patients with LV EF <45% (n = 26)	Significance level (p)
Age	54.4	54.6	0.94
Wechsler 5, scores	10.02 (9–12)	9.54 (8–11)	0.36
Wechsler 7, scores	38.5 (32–47)	34 (24–41)	0.74
Bourdon test (vigilance), units	0.87 (0.84–0.93)	0.87 (0.81–0.94)	0.22
Bourdon test (time spent), characters per minute	113.5 (112–125)	108 (102–126)	0.14
Bourdon test (accuracy), units	1.8 (1.25–2.6)	1.6 (0.97–3.6)	0.46
Frontal gray matter thickness, mm	4 (3.5–4.5)	3.5 (3.5–4.7)	0.24
Parietal gray matter thickness, mm	3.5 (3.5–4)	3.5 (3–4)	0.52
Occipital gray matter thickness, mm	3.5 (3–4)	3 (3–3.5)	0.43
Temporal gray matter thickness, mm	4 (4–5)	4 (4–4.5)	0.41
Right hippocampal volume, mm ³	4.71 (4.02–5.51)	4.65 (3.93–5.14)	0.88
Left hippocampal volume, mm ³	4.58 (4.04–5.26)	4.57 (3.41–5.37)	0.98
Diffusion coefficient in the frontal gray matter, m ² /s	0.4 (0.35–0.45)	0.44 (0.37–0.48)	0.23
Diffusion coefficient in the parietal gray matter, m ² /s	0.42 (0.37–0.47)	0.43 (0.37–0.46)	0.71
Diffusion coefficient in the occipital gray matter, m ² /s	0.44 (0.41–0.49)	0.44 (0.38–0.49)	0.29
Diffusion coefficient in the temporal gray matter, m ² /s	0.42 (0.39–0.46)	0.43 (0.4–0.47)	0.87
Diffusion coefficient in the right hippocampal gray matter, m ² /s	0.37 (0.32–0.41)	0.34 (0.31–0.38)	0.25
Diffusion coefficient in the left hippocampal gray matter, m ² /s	0.35 (0.33–0.38)	0.35 (0.32–0.39)	0.92

Table 4 – Middle cerebellar peduncle width and diffusion coefficient of the water molecules in the white matter in patients with FC II and FC III–IV (median and quartiles)

Parameter	FC II (n = 30)	FC III–IV (n = 24)	Significance level (p)
Middle cerebellar peduncle width, mm	13 (12–14)	11.5 (12–14)	0.04
Frontal water molecules diffusion coefficient, m ² /s	0.45 (0.41–0.47)	0.40 (0.35–0.46)	0.11
Parietal water molecules diffusion coefficient, m ² /s	0.43 (0.35–0.46)	0.38 (0.28–0.44)	0.02
Occipital water molecules diffusion coefficient, m ² /s	0.43 (0.41–0.45)	0.37 (0.31–0.43)	0.04
Temporal water molecules diffusion coefficient, m ² /s	0.42 (0.40–0.47)	0.38 (0.30–0.44)	0.06

Table 5 – Middle cerebellar peduncle width and diffusion coefficient of the water molecules in the white matter in patients with CHF depending on left ventricular ejection fraction value (median and quartiles)

Parameter	Ejection fraction ≥45% (n = 28)	Ejection fraction <45% (n = 26)	Significance level (p)
Middle cerebellar peduncle width, mm	13 (12–14)	13 (11–14)	0.23
Diffusion coefficient in the frontal white matter, m ² /s	0.44 (0.37–0.45)	0.47 (0.31–0.51)	0.29
Diffusion coefficient in the parietal white matter, m ² /s	0.42 (0.32–0.46)	0.43 (0.34–0.45)	0.34
Diffusion coefficient in the occipital white matter, m ² /s	0.43 (0.33–0.45)	0.43 (0.37–0.46)	0.46
Diffusion coefficient in the temporal white matter, m ² /s	0.41 (0.36–0.44)	0.43 (0.35–0.47)	0.28

an indicator of statistical significance. A statistical analysis was carried out using the Statistica, Version 8.0.

Results

We calculated the mean cognitive scores and NMRI parameters of the gray matter separately for patients with FC II and FC III–IV. The results are presented in Table 2.

As shown in Table 2, the patients with FC III–IV have significantly lower Wechsler V and VII scores. Moreover, the patients with FC III–IV have thinner parietal gray matter. The results confirm the significance of FC for the severity of caused extracardial systemic disorders.

The comparative analysis of changes in CNS parameters in patients with CHF characterized with relatively preserved systolic function (EF ≥45%) and in patients with CHF with reduced systolic function, revealed no significant differences (Table 3).

The similar results were obtained when the significance of differences between cognitive scores and brain NMRI parameters in patients with heart failure with EF ≤35% and EF >35% were evaluated.

The medians and quartiles of the middle cerebellar peduncle width and diffusion coefficient of the water molecules in the white matter were calculated separately for patients with FC II and FC III–IV. A number of significant differences were observed. The results and significance of differences between patients with FC II and FC III–IV are presented in Table 4.

In patients with FC III–IV, lower diffusion coefficient of the water molecules in the parietal and occipital white matter and lower middle cerebellar peduncle width were found.

Additionally, we performed a comparative analysis of the middle cerebellar peduncle width and diffusion coefficient of the water molecules in the white matter in patients with LVEF ≥45% and in patients with LVEF <45%,

but no significant differences between these groups were noted (Table 5).

Moreover, the parameters characterizing the white matter were not significantly differed in CHF patients with EF ≤35% and EF >35%.

The results confirm the significance of the CHF functional class to be as a potential sign of more severe cognitive dysfunction and pathological brain changes both in gray and white matter, while left ventricular ejection fraction is clearly less useful.

Discussion

According to our data, the higher functional class of CHF corresponded to the worse results of cognitive tests. The influence of CHF on the “substrate” of intelligence, may be clarified analyzing the relationship between the severity of CHF and the status of the gray matter. Our patients with higher CHF FC had smaller thickness of the parietal gray matter.

It seems logical to explain that a more pronounced CHF corresponds with a more severe violation (deterioration) of the cerebral blood flow, probably, leading to the subsequent atrophy of the cerebral cortex. The latter obviously plays an important role in reducing the cognitive abilities. To some extent, our results are similar to the data obtained by Mary A. Woo, who described decreased volume of temporal gray matter and basal nuclei while CHF is progressed.¹¹ Given the correlation between CHF FC and the status of the parietal lobes and, to some extent, occipital lobes, it is possible to assume that these lobes are the most “sensitive” to the deterioration of gray matter perfusion caused by CHF. Obviously, this issue should be investigated.

The observed decrease in the middle cerebellar peduncle width associated with increasing severity of CHF,

may indicate some white matter atrophy mediated by CHF. It is possible that this atrophy associated with decreased number of nerve fibers and an increase in inter-fiber spaces improves the diffusion of water molecules in these spaces and increases the molecular velocity. In addition, hypoperfusion affects the integrity of the blood-brain barrier, causes extravasation of plasma components into the vascular wall and adjacent areas of the brain accompanied with perivascular edema and activation of microglia.^{3,12} Moreover, the patients with CHF may have perivascular vasogenic edema due to impaired intracranial venous outflow in case of right ventricular heart failure and consistently progressive hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system which leads, among others, to increased vascular permeability.^{3,12,13}

In addition, elevated thrombin/antithrombin complex, beta-tromboglobulin, and D-dimer levels are detected in patients with CHF, which contributes to the hypercoagulation¹⁴ and suggests a possible role of cerebral microembolism in the development of cognitive dysfunction.¹⁵

Therefore, perivascular white matter edema and hypercoagulation may be important factors for white matter pathology in case of cerebral microangiopathy which develops in CHF. It is reasonable to conduct more extensive trials, including morphological ones, to clarify the results of this study.

Since the patients with reduced and moderate/preserved LVEF were not significantly differed in the functional and morphological changes in the brain, it can be concluded that the clinical signs of CHF and its severity are more reliable markers of cognitive impairment and structural changes in the central nervous system in patients with coronary heart disease compared to instrumental evaluation of systolic heart dysfunction.

Study limitations

It should be noted that in this work we have analyzed data from a relatively small number of patients, and therefore it is necessary to perform a larger study.

Conclusion

The results demonstrate that LVEF, with all its important prognostic value, is a parameter reflecting systolic dysfunction, and does not always accurately correlate with the severity of heart failure. Probably, FC can serve as a more accurate measure of cognitive dysfunction and cerebral pathological changes. Perhaps, this is due to the fact that FC, along with assessing the clinical severity of CHF, allows to evaluate, to some extent, the degree of its compensation. The sufficiency of CHF compensation mechanisms plays a significant role in the severity of its clinical manifestations, including the influence on the central nervous system. In particular, the circulatory failure caused by decreased LVEF can be compensated, to a certain extent, by the various local (autoregulation of cerebral blood flow) and common (metabolic adaptation and others) mechanisms. In this case, FC reflects more accurately the degree of such compensation and clearly

characterizes not only physical capacity but also (indirectly) cognitive ability.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

None.

Ethical statement

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent

The patient's consent has been obtained.

References

1. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, et al. Hippocampal Blood Flow Abnormality Associated With Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* 2016;8:1773–1780.
2. Niizeki T, Iwayama T, Ikeno E, et al. Prognostic Importance of Hippocampal Atrophy in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2019;123:1109–1113.
3. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J* 2001;31:290–295.
4. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship. *Neurology* 2006;66:99–101.
5. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, et al. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by magnetic resonance imaging – interim results from Brain assessment and investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT). *Eur Heart J* 2013;34:2732.
6. Woo MA, Ogren JA, Abouzeid CM, et al. Regional hippocampal damage in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;5:494–500.
7. Akimova NS, Pershshvili DG, Shvarts YG, et al. Cognitive dysfunction and gray matter in patients with CHF and CHD. *Russ Heart Fail J* 2011;67:282–285.
8. Akimova NS, Martynovich TV, Pershshvili DG, et al. Relationship between the severity of chronic heart failure and white matter thickness, diffusion coefficient of the water molecules and cognitive functions. *Fundamental Researches* 2012;10:223–227.
9. Akimova NS, Bugaeva OV, Pershshvili DG, et al. Characteristics of hippocampus, cognitive functions, lipid profile, and severity of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. *Cor Vasa* 2020;62:29–32.
10. Ponikowsky PP, Adriaan AV, Stefan DA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
11. Woo MA, Macey PM, Fonarow GC, et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* 2003;2:677–684.
12. Bennet SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2003;18:219–242.
13. Pozharskaya NI, Skvortsov. The role of neurohormonal systems in pathogenesis of chronic heart failure. *Russ Med J* 1999;7:19–23.
14. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, et al. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:205–212.
15. Pullicino PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: embolism vs hypoperfusion. *Neurology* 2001;57:1945–1946.

Vliv kryoterapie a saunování na 24hodinové hodnoty krevního tlaku zdravých osob

(The effect of cryostimulation and sauna bath on 24-hour blood pressure levels in healthy individuals)

Klaudia Michalčinová^{a,b}, Alena Havelková^{c,d}, Yvona Angerová^b

^a *Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha*

^b *Klinika rehabilitačního lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze*

^c *Klinika tělovýchovného lékařství a rehabilitace, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně*

^d *Katedra fyzioterapie a rehabilitace, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 6. 9. 2020

Přepřacován: 3. 2. 2021

Přijat: 5. 2. 2021

Dostupný online: 8. 2. 2021

Klíčová slova:

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Krevní tlak

Kryoterapie

Sauna

SOUHRN

Cíl: Zhodnotit vliv saunování a celotělové kryoterapie na 24hodinový profil krevního tlaku a srdeční frekvence a porovnat jejich hodnoty před působením tepla nebo chladu a bezprostředně po jejich působení.

Metodika: Bylo provedeno sedmidenní ambulantní monitorování krevního tlaku (TK) a srdeční frekvence (SF). Celkově bylo sledováno 20 dobrovolníků (deset mužů a deset žen, průměrný věk $24,60 \pm 1,93$ roku). Průměrná hmotnost probandů byla $70,45 \pm 9,90$ kg, výška $1,74 \pm 7,71$ m, průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) činila $23,07 \pm 1,66$ kg/m². Všichni probandi byli nekuřáci. Každý proband absolvoval během jednoho dne dvě saunové procedury ve finské sauně a s odstupem minimálně 48 hodin absolvoval jednorázový vstup do celotělové kryokomory. TK a SF byly změřeny vždy před vstupem do sauny nebo do kryokomory a ihned po jejich opuštění. V rámci sedmidenního ambulantního monitorování byly sledovány hodnoty 0–24 hodin a 24–48 hodin po působení fyzikální terapie a tyto naměřené hodnoty byly mezi sebou vzájemně srovnány.

Výsledky: Průměrná sedmidenní hodnota TK byla u 20 dobrovolníků $122 \pm 1,21/71 \pm 0,82$ mm Hg a průměrná sedmidenní hodnota SF byla $73 \pm 1,12$ /min. Po sauně byl prokázán statisticky významný pokles systolického krevního tlaku (STK) o 9 mm Hg a diastolického krevního tlaku (DTK) o 13 mm Hg. Po kryoterapii byl prokázán statisticky významný vzestup systolického krevního tlaku (STK) o 8 mm Hg a pokles srdeční frekvence (SF) o 8/min.

Závěry: Studie potvrzuje vliv saunování a kryoterapie na kardiovaskulární aparát zdravých jedinců. Bezprostředně po opuštění sauny se STK a DTK snižuje a SF se zvyšuje. Všechny parametry se v dalších 48 hodinách vracejí ke svým standardním klidovým hodnotám. Bezprostředně po vystavení se chladu v kryokomore se STK i DTK zvyšují a SF klesá. Všechny parametry se v dalších 48 hodinách vracejí ke svým původním klidovým hodnotám.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: To assess the effect of sauna bath and cryostimulation on blood pressure and heart rate, comparing the values measured before and immediately after the procedures.

Methods: A seven-day long 24-hour ambulatory monitoring of blood pressure and heart rate was performed. A total of twenty volunteers were included into the study (10 men and 10 women, mean age 24.60 ± 1.93 years). Their mean body weight was 70.45 ± 9.90 kg; the mean height 1.74 ± 7.71 m; mean body mass index was 23.07 ± 1.66 kg/m². All volunteers were non-smokers. Every volunteer took part in two cycles of sauna bath within one day and then a single cryochamber session following at least a 48-hour break. Blood pressure and heart rate were measured before and immediately after sauna bath or cryostimulation. The values were monitored both 0–24 hours and 24–48 hours after sauna bath and cryostimulation, and these sets of values were then compared.

Adresa pro korespondenci: Mgr. Klaudia Michalčinová, Klinika rehabilitačního lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Albertov 7, 128 00 Praha 2, e-mail: klaudia.michalcinova@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.021

Keywords:

Ambulatory blood pressure monitoring
Blood pressure
Cryotherapy
Sauna bath

Results: The mean seven-day blood pressure value in 20 volunteers was $122 \pm 1.21/71 \pm 0.82$ mmHg, with the mean seven-day heart rate value of 73 ± 1.12 bpm. The study confirmed a statistically significant decrease in systolic (by 9 mmHg) and diastolic blood pressure (by 13 mmHg) measured immediately after sauna bath. There was also a statistically significant increase in systolic (by 8 mmHg) and diastolic blood pressure (by 8 mmHg) and decrease in heart rate (by 8 bpm) measured immediately after cryotherapy.

Conclusion: The study confirms the effect of cryostimulation and sauna bath on blood pressure and heart rate in a group of healthy individuals. Immediately after the sauna bath, there is a decrease in systolic and diastolic blood pressure and an increase in heart rate. All values return back to normal within the next 48 hours. Immediately after cryostimulation, there is an increase in systolic and diastolic blood pressure, and a decrease in heart rate. All values return back to normal within the next 48 hours.

Úvod

Krevní tlak (TK) a srdeční frekvence (SF) jsou důležité veličiny, které odrážejí stav homeostázy organismu. Ovlivňují je podněty zevního i vnitřního prostředí a výrazně oscilují v průběhu dne. Zvýšený TK poukazuje na kardiovaskulární riziko a jeho normalizace redukuje výskyt kardiovaskulárních komplikací.¹ Pro diagnostiku a léčbu hypertenze se využívají chronobiologické metody, tzn. dlouhodobé monitorování TK. Cirkadiánní variabilitu TK jako první popsali Zadek v roce 1881, Janaway v roce 1908 a Millar-Craig v roce 1978. Franz Halberg položil v roce 1948 základy pro vědecký obor chronobiologie.

Řada sedmidenních monitorovacích studií² poukazuje na tzv. novelty efekt, tzn. zvýšení průměrné hodnoty TK v první den monitorování. Vzhledem k tomu se 24hodinové monitorování jeví jako nedostačující. Sedmidenní ambulantní monitorování TK hodnotí nejpřesněji setrvačnost tlakových změn a upřesňuje rozsah cirkadiánního kolísání.³

Teplota a chlad patří mezi zevní faktory, které ovlivňují TK a SF. Reakce kardiovaskulárního systému na zvýšení okolní teploty se projevuje vazodilatací a poklesem TK, hlavně diastolického krevního tlaku (DTK), což stimuluje baroreceptory ke zvýšení SF o 8–10/min.

Když je teplota příliš vysoká, TK stoupá, hlavně systolický krevní tlak (STK). Hemodynamickou odpovědí na saunování je pokles periferní rezistence. SF stoupá z klidové hodnoty 70/min o 15–84 %.^{4,5}

Ukazuje se, že odpověď kardiovaskulárního systému na celotělovou kryoterapii závisí na množství tělesného tuku, úrovni metabolismu, kondici, věku nebo předcházející expozici chladu.⁶

Studie ukazují různou reakci kardiovaskulárního aparátu na působení tepla nebo chladu. V naší hypotéze jsme předpokládali, že u mladých zdravých jedinců po saunování STK a DTK klesá a SF se zvyšuje. Po kryoterapii se STK

i DTK zvyšuje a SF klesá. Cílem této studie bylo zhodnotit bezprostřední vliv sauny a celotělové kryoterapie na 24hodinový profil TK a SF u mladých zdravých jedinců, zhodnotit rychlost návratu k původním hodnotám a porovnat naše výsledky s ostatními publikovanými výsledky.

Materiál a metodika

Vyšetřované osoby byli studenti nebo absolventi vysoké školy, kteří žijí v Brně a jeho okolí. V rámci studie bylo provedeno sedmidenní ambulantní monitorování TK a SF u 20 dobrovolníků, kteří byli vystaveni vlivu dvou teplotně odlišných fyzikálních terapií, a to konkrétně finské sauně a celotělové kryoterapii. Ani jeden z probandů nebyl v minulosti medikamentózně léčený nebo hospitalizovaný z důvodu jakéhokoliv kardiovaskulárního onemocnění. Všichni probandi byli nekuřáci a během monitorování vykonávali běžné denní činnosti. K měření se používal ambulantní monitor krevního tlaku TM – 2430 (A&D Company, Limited, Tokio, Japonsko). V rámci této studie byly použity pouze hodnoty získané oscilometrickou metodou. Přístroj měřil krevní tlak (TK) automaticky v pravidelných intervalech během dne od 6.00 do 22.00 každých 30 minut, v noci od 22.00 do 6.00 měřil každých 60 minut. Ambulantní monitor TM – 2430 disponuje také mechanismem pro změření TK v libovolném čase. To jsme využili zejména po bezprostředním ukončení saunování nebo kryoterapie, kdy byly hodnoty změřeny manuálně. Zpracování těchto údajů umožňuje přímé pozorování a zhodnocení, jak se měnily parametry kardiovaskulárního aparátu a jaká byla odezva organismu na extrémně vysoké či nízké teploty. Naměřené hodnoty se posílaly do Halberg Chronobiology Center, University of Minnesota (Minneapolis, MN, USA), kde byla provedena chronobiologická analýza.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky sledovaného souboru

	Muži (n = 10)		Ženy (n = 10)		Celý soubor (n = 20)	
	Průměr	SD	Průměr	SD	Průměr	SD
Věk (roky)	24,80	2,1	24,40	1,8	24,60	1,9
Hmotnost (kg)	76,50	8,5	64,40	7,3	70,45	9,9
Výška (cm)	179,20	6,0	169,50	6,2	174,30	7,7
BMI (kg/m ²)	23,77	1,8	22,36	1,2	23,07	1,7

SD – směrodatná odchylka.

Studie byla schválena Etickou komisí Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii, se zpracováním a publikováním výsledků.

Soubor vyšetřených

Studie se zúčastnilo celkově 20 probandů. U pěti probandů byl v Halberg Chronobiology Center University of Minnesota zjištěn nestandardní průběh křivky cirkadiálního kolísání TK a SF, ze statistického zpracování však vyřazeni nebyli. Všechny prezentované výsledky jsou uvedeny pro 20 probandů. Tento homogenní soubor tvořilo deset mužů a deset žen, ve věku 22–28 let, průměrný věk $24,60 \pm 1,96$ roku. Průměrná hmotnost probandů byla $70,45 \pm 9,90$ kg, výška $1,74 \pm 0,07$ m, průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) byla $23,07 \pm 1,66$ kg/m². Tabulka 1 podrobně charakterizuje skupinu 20 probandů (tabulka 1).

Vyšetření

Každý proband absolvoval během jednoho dne dvě saunové procedury ve finské sauně a s odstupem minimálně 48 hodin absolvoval jednorázový vstup do celotělové krykomory. Návštěva sauny/krykomory nikdy neprobíhala v první den měření, kdy jsou většinou pozorovány vyšší hodnoty TK. Probandi vstupovali do sauny/krykomory bez monitorovacího zařízení.

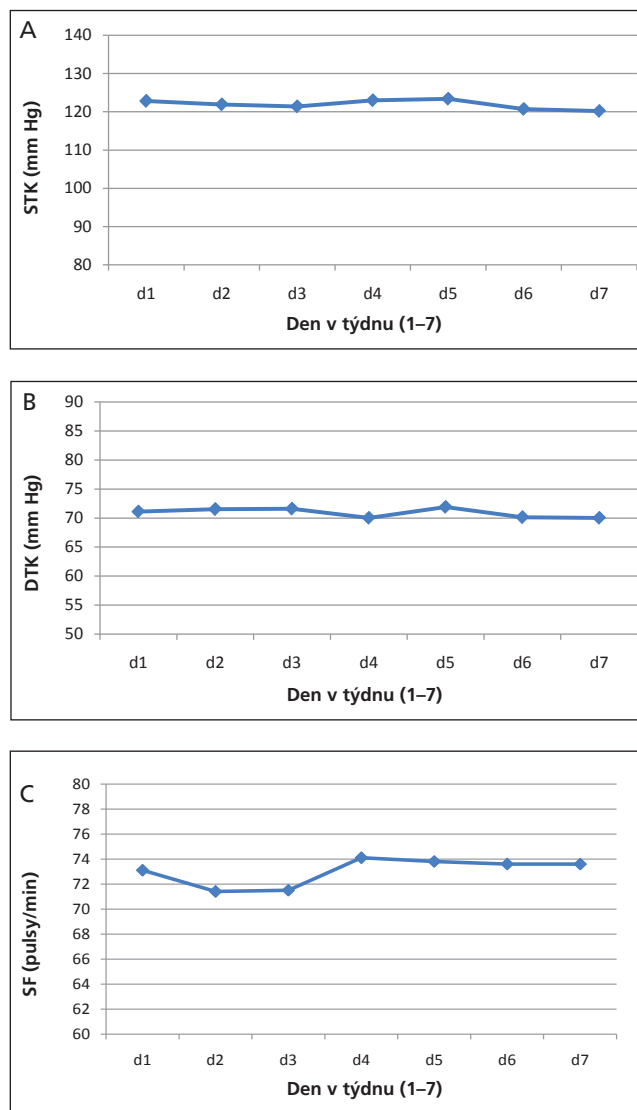
TK a SF se změřily vždy těsně před vstupem do sauny/krykomory. Ihned po jejich opuštění probíhalo měření tak, že vyšetřující osoba čekala s připraveným měřicím přístrojem a v momentě, kdy proband opustil prostor sauny/krykomory, mu byla nasazena manžeta a změřen TK a SF. Hodnoty byly změřeny maximálně do 30 s po opuštění sauny/krykomory.

Po opuštění sauny a změření TK a SF následovalo ochlazení organismu a relaxace, následně se celý cyklus znovu opakoval. Ochlazení po sauně probíhalo tak, že proband se nejdříve osprchoval pod tekoucí studenou vodou (teplota 8–12 °C), a tím proces ochlazení ukončil, nebo pokračoval do bazénu se studenou vodou (teplota 12–14 °C), do kterého se úplně ponořil (kromě hlavy). To byla ale spíše výjimka. Jelikož nebyla většina probandů zvyklá na pravidelné saunování, ukončili ochlazení studenou sprchou. Doba pobytu v sauně byla přísně individuální, průměrně činila $11,58 \pm 0,64$ min. Teplota v sauně dosahovala 95 °C, vlhkost byla 20 %. Doba pobytu v krykomoře byla individuální, průměrně to bylo $2,76 \pm 0,39$ min. Maximální možná doba pobytu v krykomoře byla tři minuty. Po opuštění krykomory následovalo standardizované fyzické cvičení na rotopedu nebo orbitreku, které trvalo průměrně 9,5 minuty. Teplota v krykomoře dosahovala –80 °C.

Statistické hodnocení

Pro statistické zpracování dat byl využit statistický software SPSS 13.0. Ze statistických metod byl použit Shapiro-Wilkův test normality, analýza rozptylu pro opakovaná měření a t test pro dva závislé výběry.

Analýzou rozptylu pro opakovaná měření byly otestovány průměry 24hodinových hodnot v sedmi dnech, avšak na hladině významnosti 0,05 se statisticky významně neliší i přesto, že tam jsou zahrnuty i dny, kdy proběhlo saunování a kryoterapie. V případě této studie tedy nedošlo ke statisticky významnějšímu zvýšení TK ani SF v první den monitorování (obr. 1).



Obr. 1 – Průměrná hodnota STK (mm Hg) (A), DTK (mm Hg) (B) a SF (pulsy/min) (C) všech osob v sedmi dnech

Pomocí t testu pro dva závislé výběry jsme porovnali hodnoty před aplikací fyzikální terapie a po její aplikaci. Testy prokázaly statisticky významný rozdíl, viz níže.

Zvláštní pozornost jsme věnovali parametrům 48 hodin po aplikaci fyzikální terapie. Daný 48hodinový úsek jsme rozdělili na dva 24hodinové cykly (0–24 hodin po aplikaci a 25–48 hodin po aplikaci fyzikální terapie). Porovnali jsme hodnoty před saunou/kryoterapií s intervalem 0–24 hodin a 25–48 hodin po aplikaci sauny/kryoterapie. Testy prokázaly statisticky významný rozdíl, viz níže.

Porovnali jsme interval 0–24 hodin po aplikaci sauny s intervalem 25–48 hodin po aplikaci sauny. To samé jsme provedli s intervaly po absolvování kryoterapie. Testy prokázaly statisticky významný rozdíl u kryoterapie, viz níže.

Na závěr jsme ještě porovnali oba 24hodinové cykly navzájem, tzn. interval 0–24 hodin po aplikaci sauny jsme porovnali s intervalem 0–24 hodin po aplikaci kryoterapie. To samé i s intervalem 25–48 hodin po aplikaci. Zde nebyla prokázána statistická významnost.

Tabulka 2 – Sedmidenní průměrný TK a SF. Porovnání TK a SF před saunou a ihned po sauně

		Průměr	SD	p
STK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	122	1,2	–
	Před saunováním	130	16,9	0,037
	Ihned po druhém saunování	121	11,4	
DTK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	71	0,8	–
	Před saunováním	83	13,9	0,004
	Ihned po druhém saunování	70	10,9	
SF (pulsy za minutu)	Sedmidenní průměr	73	1,1	–
	Před saunováním	95	19,2	0,332
	Ihned po druhém saunování	102	37,7	

DTK – diastolický krevní tlak; SD – směrodatná odchylka; SF – srdeční frekvence; STK – systolický krevní tlak.

Tabulka 3 – Sedmidenní průměrný TK a SF. Porovnání TK a SF před kryoterapií a ihned po kryoterapii

		Průměr	SD	p
STK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	122	1,2	–
	Před kryoterapií	139	16,2	0,033
	Ihned po kryoterapii	147	19,7	
DTK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	71	0,8	–
	Před kryoterapií	83	12,5	0,236
	Ihned po kryoterapii	86	13,8	
SF (pulsy za minutu)	Sedmidenní průměr	73	1,1	–
	Před kryoterapií	92	19,8	0,088
	Ihned po kryoterapii	84	24,5	

DTK – diastolický krevní tlak; SD – směrodatná odchylka; SF – srdeční frekvence; STK – systolický krevní tlak.

Výsledky

Saunování

V tabulce 2 je znázorněná reakce kardiovaskulárního systému na působení sauny. Tabulka 2 ukazuje průměrný 7denní TK a SF, dále udává TK a SF těsně před vstupem do sauny a ihned po jejím opuštění (tabulka 2).

Po prvním saunování nenastala u žádných kardiovaskulárních parametrů statisticky významná změna od stavu před saunováním. Proto jsme porovnali hodnoty před druhým saunováním a po druhém saunování. Celkový sedmidenní průměrný TK byl 122/71 mm Hg a celková sedmidenní průměrná SF byla 73/min. Průměrný TK před vstupem do sauny byl 130/83 mm Hg, průměrná SF před vstupem do sauny byla 95/min. Ihned po opuštění sauny (po druhém saunovém cyklu) STK klesl na 121 mm Hg, DTK klesl na 70 mm Hg a SF se zvýšila na 102/min. Po 2. sauně se tedy na hladině významnosti 0,05 statisticky snížil STK (o 9 mm Hg) a na hladině významnosti 0,01 se snížil DTK (o 13 mm Hg). SF se statisticky významně nezměnila, i když se zvýšila o 29/min.

Kryoterapie

V tabulce 3 je znázorněna reakce kardiovaskulárního systému na působení chladu. Tabulka 3 ukazuje průměrný sedmidenní TK a SF, dále udává TK a SF těsně před vstupem do kryokomory a ihned po jejím opuštění.

Průměrný TK před vstupem do kryokomory byl 139/83 mm Hg, průměrná SF před vstupem do kryokomory byla 92/min. Ihned po opuštění kryokomory se STK zvýšil na 147 mm Hg, DTK se zvýšil na 86 mm Hg a SF klesla na 84/min. Statistický významný rozdíl na hladině významnosti 0,05 se podařilo prokázat u STK (zvýšení o 8 mm Hg), statistický významný rozdíl na hladině významnosti 0,1 se podařilo prokázat také u SF (pokles o 8/min).

Statisticky významných změn ve dvou 24hodinových intervalech po aplikaci fyzikální terapie v porovnání s hodnotami před aplikací fyzikální terapie bylo několik (mimo hodnot před saunou s hodnoty 25–48 hodin po sauně) (viz tabulku 4).

Porovnání intervalu 0–24 hodin po aplikaci sauny/kryoterapie s intervalem 25–48 hodin po aplikaci sauny/kryoterapie prokázalo statisticky významný rozdíl na zvolené hladině významnosti 0,05 jen po kryoterapii, a to u SF. V intervalu 0–24 hodin po kryoterapii průměrný SF 74/min., v intervalu 25–48 hodin to bylo 71/min.

Diskuse

V hodnocení výsledků studie vycházíme z cirkadiálních rytmů. Rozhodujícím a nejdůležitějším faktorem rytmicity

Tabulka 4 – Porovnání hodnot TK a SF před saunou/kryoterapií s intervalem 0–24 hodin a 25–48 hodin po aplikaci sauny/kryoterapie

Sauna		Průměr	SD	p
STK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	122	1,2	–
	Před saunováním	130	17,0	–
	0–24 h po saunování	121	9,2	0,044
	25–48 h po saunování	122	9,5	0,180
DTK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	71	0,8	–
	Před saunováním	83	13,9	–
	0–24 h po saunování	70	4,7	0,002
	25–48 h po saunování	71	5,6	0,008
SF (pulsy za minutu)	Sedmidenní průměr	73	1,1	–
	Před saunováním	95	19,2	–
	0–24 h po saunování	75	9,3	0,002
	25–48 h po saunování	72	6,3	0,002
Kryoterapie		Průměr	SD	p
STK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	122	1,2	–
	Před kryoterapií	139	16,2	–
	0–24 h po kryoterapii	123	9,0	0,004
	25–48 h po kryoterapii	121	8,3	0,002
DTK (mm Hg)	Sedmidenní průměr	71	0,8	–
	Před kryoterapií	83	12,5	–
	0–24 h po kryoterapii	71	5,4	0,002
	25–48 h po kryoterapii	71	3,7	0,002
SF (pulsy za minutu)	Sedmidenní průměr	73	1,1	–
	Před kryoterapií	92	19,8	–
	0–24 h po kryoterapii	74	9,4	0,004
	25–48 h po kryoterapii	71	7,5	0,002

DTK – diastolický krevní tlak; SD – směrodatná odchylka; SF – srdeční frekvence; STK – systolický krevní tlak. *p* je pravděpodobnost (s Bonferoniho korekcí) zamítnutí nulové hypotézy o rovnosti hodnot před saunou/kryoterapií a po aplikaci sauny/kryoterapie.

je sladění organismu s prostředím, kdy denní světlo předává mozku informace o trvání denní fotoperiody.

Ráno po probuzení dochází k náhlému vzestupu TK, první vrchol se popisuje kolem 9.00 hodiny. Následuje postprandiální pokles, který vystřídá sekundární peak TK mezi 16.00 a 19.00. Pak hodnoty postupně klesají a nejnížší hodnota TK je mezi 5.00 a 7.00 ráno.⁷

Návštěva sauny nebo kryokomory v této studii probíhala vždy v odpoledních hodinách mezi 16.00 a 19.00. Zajímavé by bylo sledovat reakci kardiovaskulárního aparátu na saunování nebo kryokomoru v jinou denní dobu.

Vliv sauny na kardiovaskulární parametry

V naší studii se po opuštění sauny STK snížil o 9 mm Hg (pokles o 6,9 %), DTK klesl o 13 mm Hg (pokles o 15,6 %) a SF stoupla o 29/min (nárůst o 7,3 %). Matej⁴ udává vzestup SF z klidové hodnoty 70 pulsů za minutu o 15–84 %, což nekoresponduje s našimi výsledky. V odborné literatuře je hodnocení vlivu sauny na TK velmi nejednoznačné. Popisuje se nárůst, žádná změna, ale i pokles STK. Zvýšení STK se udává u lidí, kteří měli před saunováním STK < 120 mm Hg a kteří zůstali v sauně déle než 12–15

minut.⁸ Toto tvrzení nebylo možné porovnat s našimi výsledky, kdy došlo naopak ke snížení STK a průměrný STK před saunováním byl 130 mm Hg.

Engel a Fritzsche⁹ sledovali vliv sauny u jedinců zvyklých a nezvyklých na pravidelné saunování ve věkovém rozmezí 62–82 let. Ve skupině zvyklých se SF zvýšila jenom nepatrně, STK a DTK se nejdříve mírně zvýšily, pak klesly. Ve skupině pacientů nezvyklých na pravidelné saunování bylo zvýšení všech parametrů výraznější a všechny zůstaly zvýšené po delší dobu. V případě naší studie byli všichni probandi nezvyklí na pravidelné saunování, avšak výraznější zvýšení parametrů jsme nepozorovali, což připisujeme nižšímu věku probandů.

Ketelhut¹⁰ měřil TK a SF u 19 dobrovolníků, kteří pravidelně navštěvovali finskou saunu. Průměrný věk byl 46,4 roku, doba expozice 25 minut, teplota 93 °C. Už po pěti minutách od začátku saunování byl STK vyšší a kontinuálně narůstal. DTK se po pěti minutách také zvýšil, ale zůstal na zvýšené hodnotě až do konce procedury. Do pěti minut od ukončení saunování se DTK i STK snížily ještě pod úroveň hodnot před saunováním a zůstaly nižší ještě 30 minut od ukončení saunování. Během saunování se SF

stále zvyšovala, po ukončení postupně klesala, ale do 30 minut od ukončení saunování se ještě nevrátila na svoji původní hodnotu.

Poslední dvě jmenované studie, které pracovaly s pacienty středního a vyššího věku, potvrzují, že pravidelné navštěvování sauny má příznivý efekt na snižování TK.

Pilch a spol.¹¹ zkoumali reakci kardiovaskulárního aparátu zdravých mužů ve věku 25–28 let na saunování. Jejich výsledky jsou téměř identické s našimi (kromě STK). Ve studii pozorovali zvýšení STK a SF a pokles DTK. Obdobné bylo i věkové složení zkoumaných jedinců.

Sawatari a spol.¹² studovali vliv sauny v závislosti na věku. Ve studii byly porovnány výsledky dvou skupin zdravých jedinců – jedné mladší (průměrný věk 22 let), druhé starší (průměrný věk 68 let). SF po sauně se zvýšila v obou skupinách (o 21,4/min u starších, o 11,3/min u mladších). STK klesl u starších o 15,1 mm Hg a DTK o 10,5 mm Hg. U mladších probandů nebyly zaznamenány žádné změny TK. Výsledkem této studie bylo, že s vyšším věkem dochází k poklesu TK jako v reakci na saunu.

Laukkanen a spol.¹³ zkoumali reakci kardiovaskulárního systému 102 dobrovolníků (průměrný věk 51,9 roku), kteří absolvovali jednorázově finskou saunu (teplota 73 °C, doba expozice 30 min). Po ukončení saunování se průměrný STK snížil o 7 mm Hg, DTK se také snížil o 7 mm Hg. Po 30 minutách od opuštění sauny byl průměrný STK nižší než průměrný STK před vstupem do sauny. Tato studie potvrzuje předchozí tvrzení, že s vyšším věkem reaguje kardiovaskulární aparát snížením TK na saunování.

Vliv kryoterapie na kardiovaskulární parametry

Doporučená doba pobytu v kryokomoře je 150 sekund, delší pobyt zvyšuje teplotní diskomfort, což dokazuje studie Fonda a spol.,¹⁴ kteří zkoumali kardiovaskulární odpověď a tělesnou teplotu organismu na expozici chladu trvající 90, 120, 150 a 180 sekund. Po 180sekundovém pobytu lineárně vzrůstal teplotní diskomfort a subjektivní nepříjemný pocit. SF a TK se po žádném časovém intervalu mezi sebou nijak výrazně nelišily. V naší studii byla doba pobytu v kryokomoře průměrně 166 sekund (2,76 minuty).

Z našich výsledků vyplývá, že po kryoterapii se STK zvýšil o 8 mm Hg (nárůst o 5,7 %), DTK stoupl o 3 mm Hg (nárůst o 3,6 %) a SF klesla o 8/min (pokles o 8,7 %). Hemodynamické změny vyvolané celotělovou kryoterapií se týkají zejména kožních cév, ze kterých se krev přemísťuje do hlubokých žil, čímž se vysvětluje snížení SF bezprostředně po kryoterapii.

K stejnému závěru dospěl Zalewski a spol.¹⁵ i Lubkowska,¹⁶ kteří uskutečnili velmi podobný výzkum. Zkoumali zdravé normotenzní muže po jednorázovém vstupu do celotělové kryoterapie. V obou studiích se po ukončení procedury STK i DTK zvýšil a SF klesla.

Nárůst TK a pokles SF po kryoterapii zaznamenaný jinými autory koresponduje i s našimi výsledky, avšak změny byly výraznější než v naší studii. Je to pravděpodobně způsobeno větší variabilitou v základní linii TK, vyšším počtem probandů a nižší teplotou v kryokomoře.

Na rozdíl od předcházejících studií, Zarzycka a spol.¹⁷ zkoumali reakci kardiovaskulárního aparátu u 215 jedinců, kteří absolvovali pobyt v kryokomoře deset dní po sobě. Desátý den nastal po kryoterapii signifikantní pokles STK i DTK v porovnání s prvním dnem terapie. Dal-

ší zajímavý výstup z této studie je, že TK klesal pomaleji u mužů. Je tedy možné říct, že ženy reagují na kryoterapii lépe z hlediska stabilizace TK.

Hlavní limitací naší studie je malý počet probandů. Tato studie byla prováděna v rámci diplomové práce, a proto počet probandů korespondoval s technickými a časovými možnostmi autorů. Další limitací je spojení dvou teplotně odlišných druhů fyzikální terapie v jedné studii. Ostatní vyhledané práce s podobným tématem se většinou zabývají sledováním pouze jedné sledované fyzikální terapie a ukazují různou reakci kardiovaskulárního aparátu na působení tepla nebo chladu. Ve studii chybí kontrolní skupina, což je částečně nahrazeno tím, že každý jedinec je sám sobě kontrolou. Návštěva sauny nebo kryokomory neprobíhala nikdy v první den monitorování, na druhou stranu u každého jedince se aplikace fyzikální terapie odehrávala v jiný den, podle jeho časových možností. Byl však striktně dodržen rozdíl alespoň 48 hodin mezi jednotlivými druhy fyzikální terapie. Způsob ochlazení po sauně nebyl jednotný u všech probandů (viz výše), avšak cílem práce nebylo hodnotit efekt ochlazení na TK a SF, proto jsme na to nekladli takový důraz.

Závěry

Studie popisuje vliv saunování a celotělové kryoterapie na kardiovaskulární aparát zdravých jedinců. Bezprostředně po opuštění sauny STK klesá, DTK se snižuje a SF se zvyšuje. Všechny parametry se v dalších 48 hodinách vrací ke svým klidovým hodnotám. Bezprostředně po vystavení se chladu v kryokomoře se STK i DTK zvyšují a SF klesá. Všechny parametry se v dalších 48 hodinách vrací ke svým klidovým hodnotám.

Pravidelné saunování se často využívá v prevenci a léčbě srdečně-cévních onemocnění, protože zlepšuje ortostatickou toleranci, snižuje aktivitu sympatiky a SF v klidu. Laukkanen a spol.¹⁸ udávají, že pravidelné saunování dvakrát týdně zlepšuje funkci levé komory srdeční, a tak snižuje TK (hlavně STK) zejména u pacientů s hypertenzí.

Kryoterapie se v posledních letech jeví jako velmi příznivá nemedikamentózní metoda pro podporu a léčbu kardiovaskulárního aparátu. Velmi dobrou zprávou je, že extrémně nízká teplota nemá podstatný vliv na krevní oběh. Žádný výzkum nepotvrdil zásadní výkyvy v SF, TK ani v elektrokardiografii v návaznosti na pobyt v kryokomoře. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční se během pobytu v kryokomoře nevyskytly žádné bolestivé příznaky ani změny v prokrvení srdce.¹⁹

Poděkování

Autorky děkují prof. Germaine Cornélissen z Halberg Chronobiology Center University of Minnesota, (Minneapolis, MN, USA) za chronobiologickou analýzu.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autorky prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla provedena bez financování.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Informace byly od pacientů získávány v souladu s etickými principy a správnou klinickou praxí.

Informovaný souhlas

Všichni účastníci dobrovolně souhlasili s účastí ve výzkumném projektu a podepsali informovaný souhlas.

Literatura

1. Siegelová J, Fišer B. The relationship between age and circadian blood pressure variation. In: Chronobiology in medicine. Proceedings dedicated to the 85th anniversary of Professor Franz Halberg 2004:110–116.
2. Cornélissen G, Gierke C, Watanabe Y, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Clinical Applications and Basic Science. *World Heart J* 2015;7:107–117.
3. Cífková R, Škodová Z, Lánská V, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hypertens* 2004;571–579.
4. Matej M. Sauna v zdraví a chorobe. Martin: Osveta, 2005:284.
5. Jandová D. Balneologie. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009:440.
6. Westerlund T, Smolander J, Uusitalo-Koskinen A, et al. The blood pressure responses to an acute and long-term whole-body cryotherapy (–110 °C) in men and women. *J Therm Biol* 2004;29:285–290.
7. Halberg, F. Cornélissen, G. Siegelová, J. et al. Chronobiologically Interpreted Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Health and Disease. *Glob Adv Health and Med* 2012;2:66–123.
8. Vuori I. Sauna bather's circulation. *Ann Clin Res* 1988;20: 249–278.
9. Engel, P. Fritsche, A. Die Wirkungen des Saunabades bei Sauna-gewohnten und ungewohnten Menschen im Alter zwischen 62 und 82 Jahren. XI. International Sauna Congress, Finland, 1994.
10. Ketelhut S, Ketelhut RG. The blood pressure and heart rate during sauna bath correspond to cardiac responses during submaximal dynamic exercise. *Complement Ther Med* 2019;44:218–222.
11. Pilch W, Szygula Z, Palka T, et al. Comparison of physiological reactions and physiological strain in healthy men under heat stress in dry and steam heat saunas. *Biol Sport* 2014;31:45–149.
12. Sawatari H, Chishaki A, Miyazono M, et al. Different Physiological and Subjective Responses to the Hyperthermia Between Young and Older Adults: Basic Study for Thermal Therapy in Cardiovascular Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:912–916.
13. Laukkanen T, Kunutsor SK, Zaccardi F, et al. Acute effects of sauna bathing on cardiovascular function. *J Hum Hypertens* 2018;32:129–138.
14. Fonda B, De Nardi M, Sarabon N. Effects of whole-body cryotherapy duration on thermal and cardio-vascular response. *J Therm Biol* 2014;42:52–55.
15. Zalewski P, Jacek J, Pawlak J, et al. Thermal and hemodynamic response to whole-body cryostimulation in healthy subjects. *Cryobiology* 2013;66:295–302.
16. Lubkowska A, Suska M. The increase in systolic and diastolic blood pressure after exposure to cryogenic temperatures in normotensive men as a contraindication for whole-body cryostimulation. *J Therm Biol* 2011;36:264–268.
17. Zarzycka K, Pieszynski I, Szrajber B, et al. Exposure to Cryogenic Temperature and Exercises and Changes in Blood Pressure. *Cryo Letters* 2018;39:211–218.
18. Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, et al. Association Between Sauna Bathing and Fatal Cardiovascular and All-Cause Mortality Events. *JAMA Intern Med* 2015;175:542–548.
19. Szczepanowska-Wolowiec B. The influence of cryochamber on parameters of blood pressure and pulse. Krakow: Wydawnictwo Przegląd Lekarski 2010:360–346.

Prognostic Value of High Sensitive Troponin T in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Halil Aktaş^a, Onur Kaypaklı^b, Caglar Ozmen^c, Murat Gul^a, Oguz Yildirim^d, Sinan Inci^a, Ali Deniz^c, Mustafa Demirtas^c

^a Faculty of Medicine, Aksaray University, Aksaray, Turkey

^b Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey

^c Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey

^d Aksaray State Hospital, Aksaray, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 7. 2020

Accepted: 6. 9. 2020

Available online: 8. 2. 2021

Klíčová slova:

Chronická ischemická choroba srdeční

Perkutánní koronární intervence

Prognóza

Troponin T měřený vysoce citlivou metodou

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody

SOUHRN

Cíl: Několik studií zkoumalo různé srdeční biomarkery jako prediktory prognózy po perkutánní koronární intervenci (PCI) u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční; výsledky těchto studií jsou však rozporuplné. Stanovování troponinu T vysoce citlivou metodou (high-sensitive troponin T, hs-TnT) představuje novou a přesnější možnost. Cílem této studie bylo zjistit, zda mohou hodnoty hs-TnT sloužit jako prediktor závažných kardiovaskulárních příhod (major adverse cardiovascular events, MACE) v prvním roce po úspěšné plánované PCI u pacientů se stabilní anginou pectoris (SAP).

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 100 pacientů s diagnózou SAP a úspěšně provedenou plánovanou PCI. Ze studie byli vyloučeni nemocní se zvýšenými hodnotami troponinu I ($> 0,1$ ng/ml) před výkonem. Hodnoty hs-TnT se stanovovaly před výkonem a v rozmezích 3–4 hodin (časné období) a 12–24 hodin (pozdní období) po výkonu, přičemž za pozitivní byla považována hodnota hs-TnT > 14 pg/ml. Byla rovněž zaznamenávána incidence MACE v prvním roce.

Výsledky: Hodnoty hs-TnT byly pozitivní u 36 % pacientů v prvním období a u 54 % pacientů v pozdním období. Incidence MACE v prvním roce byla významně vyšší u pacientů s pozitivními hodnotami hs-TnT v časném, ne však v pozdním období (36,1 % vs. 15,6 %; $p = 0,026$); logistická regresní analýza prokázala poměr šancí ve výši 3,36.

Závěr: Hodnoty hs-TnT naměřené 3–4 hodiny po úspěšné elektivní PCI u pacientů se SAP mohou predikovat incidenci MACE v prvním roce. Tyto výsledky musí nicméně potvrdit větší studie.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: Several studies have investigated different cardiac biomarkers as predictors of the prognosis after percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with chronic ischemic heart disease; nevertheless, the results of these studies are conflicting. High sensitive troponin T (Hs-TnT) measurement is a novel and sensitive method. The aim of this study was to investigate if Hs-TnT levels are a predictor of major adverse cardiovascular events (MACE) in the first year after a successful elective PCI in patients with stable angina pectoris (SAP).

Material and methods: 100 patients who presented with SAP and underwent successfully elective PCI were included in the study. Patients with elevated troponin I levels (>0.1 ng/mL) before the procedure excluded from the study. Hs-TnT levels were measured before the procedure and at 3–4 hours (h) (early period) and 12–24 hours (late period) after the procedure and Hs-TnT level >14 pg/mL was considered positive. The incidence of MACE during the first year was recorded.

Results: Hs-TnT levels were positive in 36% of the patients in the early period and in 54% of the patients in the late period. The incidence rate of MACE for the first year was significantly higher in the patients with positive Hs-TnT levels in the early period but not the late period (36.1% vs. 15.6%; $p = 0.026$) and logistic regression analysis yielded an odds ratio of 3.36.

Conclusion: Hs-TnT levels measured 3–4 h after a successful elective PCI in patients with SAP can predict the incidence of MACE within the first year. Nonetheless, these results must be corroborated by other larger studies.

Keywords:

Chronic ischemic heart disease

High sensitive troponin T

Major adverse cardiovascular events

Percutaneous coronary

intervention

Prognosis

Address: Halil Aktaş MD, Aksaray University, Faculty of Medicine, Aksaray, Turkey, e-mail: halilaktas_85@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.082

Introduction

Many studies have investigated changes in concentrations of cardiac biomarkers, both before and after PCI, as predictors of short-term and long-term prognosis. These biomarkers are usually troponin T and I, creatine kinase-muscle/brain (CK-MB), and high sensitive C-reactive protein (Hs-CRP). Cardiac troponin T and I are components of the contractile apparatus of cardiomyocytes and used as biomarkers of myocardial necrosis in patients suspected of having an acute coronary syndrome (ACS).¹ Moreover, there is a documented relationship between troponin levels and recurrent ischemic coronary events in patients with acute coronary syndromes.^{2–4} It is known that serum troponin levels increase not only during ACS but also the following PCI.⁵ Troponin increases in about one-third of the patients who undergo PCI and is associated with abnormal microvascular perfusion and necrosis, as determined by cardiac magnetic resonance imaging (MRI).^{6,7} The degree of troponin elevation following PCI is related to the duration of the procedure, lesion length, development of complications during the procedure, stent implantation, presence of chronic kidney disease, and interventions in more than one artery.^{8,9} Studies on the prognostic value of troponin elevation following PCI report varying outcomes. Some studies state that even slight elevations in cardiac troponin levels unfavorably influence PCI outcome while others report that only high levels of cardiac troponin are associated with a poor outcome.^{10–12} Importantly, some studies have failed to determine a relation between troponin positivity after PCI and poor cardiovascular outcomes.^{13,14} High sensitive troponin T (Hs-TnT) measurement is more sensitive than the conventional method and allows measurement of up to 10-fold lower concentration of troponin T.¹⁵ High Hs-TnT levels have been associated with long-term adverse events in both NSTEMI-ACS patients and in stable, high-risk populations.^{16,17} Although Hs-TnT is a sensitive biomarker of cardiac injury that is used in risk stratification, the prognostic significance of post-PCI Hs-TnT levels remains unclear in patients who have undergone elective PCI for stable angina. Thus, evaluating post-PCI Hs-TnT levels may be beneficial in identifying patients who may require closer monitoring and more intensive antiaggregant treatment. Therefore, the present study aimed to investigate the prognostic value of pre- and post-procedure Hs-TnT levels on poor cardiovascular outcomes within a one-year follow-up period in the patients undergoing successful elective PCI for stable angina.

Material and methods

Patients

A total of 103 patients had undergone successful elective percutaneous coronary intervention for stable angina was enrolled in the study. The final study population was 100 patients as three patients discontinued the follow-up in the first year. All patients were informed about the study and their informed consent was obtained. The study was approved by the Faculty of Medicine Ethics Committee. Patients presenting with acute coronary syndromes, pre-

vious unsuccessful percutaneous coronary intervention, high cardiac troponin levels at presentation, heart failure with reduced ejection fraction, renal insufficiency (estimated glomerular filtration rate; eGFR <30 mL/min/1.73 m²), liver insufficiency, metastatic carcinoma, pulmonary embolism, cor pulmonale, moderate/severe pulmonary hypertension, pericardial disease, and patients with less than one-year survival expectancy were excluded from the study.

Sample collection and measurements of high sensitive troponin T

In total three blood samples were drawn for Hs-TnT measurement; i.e., before PCI, between 3–4 hours (h) and between 12–24 h after PCI. Samples immediately centrifuged at 3000 rpm for 15 min to separate serum and the serum stored at –20 °C till use. After the completion of patient enrollment (approximately six months), all serum samples were analyzed at the laboratory using an “Eleclys® Troponin T high sensitive assay” kit (RocheDiagnostics Limited) according to manufacturer’s instructions. The measurement range of the kit is 3–10000 ng/L (pg/mL), and Hs-TnT was measured by electrochemiluminescence on a Cobas e 411 analyzers (Roche Diagnostics). An Hs-TnT level >14 pg/mL (above the upper limit of the reference range) was scored as positive. CK-MB and cTn-I were measured both before and after PCI in all patient samples, and cTn-I >0.1 ng/mL (above the upper limit of the reference range) and CK-MB >4.96 ng/mL (above the upper limit of the reference range) scored as positive. Patients who presented with stable angina and with no previous coronary angiography (CAG) primarily underwent CAG at the Coronary Angiography Unit. CAG of patients reviewed and those with a lesion causing 70% or higher stenosis on CAG evaluated for PCI suitability. PCI performed by experienced cardiologists on suitable patients. Transthoracic echocardiography was performed and ejection fraction (EF) values were recorded. In addition, the EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) was calculated for each patient. Prior to PCI, each patient received 300 mg aspirin and 300–600 mg clopidogrel. Unfractionated heparin was administered at a dose of 100 U/kg during the procedure and additional doses were administered, as necessary, during the prolonged procedures. After the procedure, the patients have prescribed a maintenance therapy of 100 mg aspirin and 75 mg clopidogrel for one year, in addition to other necessary medications such as statins, ACE inhibitors, and β -blockers. The procedure considered successful if TIMI III flow was observed after PCI, the residual lesion was $\leq$ 20%, and stent thrombosis was absent in the first hour after the procedure. Procedural details such as type (DES or BMS), length, and diameter of the stents implanted, number of diseased vessels, and number of vessels with interventions recorded (interventions grouped as either 1 vessel or $\geq$ 2 vessels). In the event of more than one stent is implanted, stent length was considered as the sum of all stents used and stent diameter was that of the narrowest used stent. Stent type was considered as DES even if one of the used stents was DES. Balloon angioplasty was not taken into account for stent-related data (seven patients). The CAG of the patients was reviewed and SYNTAX scores (SYNERgy between

Table 1 – Comparison of demographic variables, clinical data and percutaneous coronary intervention data according to the post-procedural 3–4 h and 12–24 h Hs-TnT value

	3–4 h Hs-TnT		p-value	12–24 h Hs-TnT		p-value
	Negative (n = 64)	Positive (n = 36)		Negative (n = 46)	Positive (n = 54)	
Age (year)	55 (37–82)	59 (33–90)	0.337	55 (37–75)	58 (33–90)	0.036*
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Gender (n [%])						
Female	19 (29.7)	7 (19.4)	0.344	14 (30.4)	12 (22.2)	0.370
Male	45 (70.3)	29 (80.6)		32 (69.6)	42 (77.8)	
Family history (n [%])						
No	34 (53.1)	18 (50.0)	0.836	24 (52.2)	51 (51.9)	1.000
Yes	30 (46.9)	18 (50.0)		22 (47.8)	26 (48.1)	
Hypertension (n [%])						
No	25 (39.1)	6 (16.7)	0.025*	18 (39.1)	13 (24.1)	0.131
Yes	39 (60.9)	30 (83.3)		28 (60.9)	41 (75.9)	
Diabetes mellitus (n [%])						
No	40 (62.5)	21 (58.3)	0.831	28 (60.9)	33 (61.1)	1.000
Yes	24 (37.5)	15 (41.7)		18 (39.1)	21 (38.9)	
Smoking (n [%])						
No	33 (51.6)	15 (41.7)	0.155	23 (50.0)	25 (46.3)	0.073
Yes	19 (29.7)	8 (22.2)		16 (34.8)	11 (20.4)	
Quitted	12 (18.8)	13 (36.1)		7 (15.2)	18 (33.3)	
Hyperlipidemia (n [%])						
No	32 (50.0)	15 (41.7)	0.532	18 (39.1)	29 (53.7)	0.164
Yes	32 (50.0)	21 (58.3)		28 (60.9)	25 (46.3)	
History of MI (n [%])						
No	43 (67.2)	21 (58.3)	0.394	31 (67.4)	33 (61.1)	0.538
Yes	21 (32.8)	15 (41.7)		15 (32.6)	21 (38.9)	
Ejection fraction (%)	57.5	53.1	0.160	54.8	52.4	0.606
Body mass index (kg/m²)	28.2	28.1	0.600	28.4	28.1	0.874
eGFR (mL/min/1.73 m²)	111.1	108.6	0.586	116.7	100.7	0.121
Pre-procedure Hs-TnT (pg/mL)	3.1 (3.0–11.5)	9.8 (10.5–19.1)	0.0001*	3.1 (3.0–11.5)	8.0 (3.0–19.1)	0.0001*
EuroSCORE	1 (0–7)	3 (0–8)	0.047*	1 (0–7)	2 (0–8)	0.099
SYNTAX score	8 (2–35)	10 (1–31)	0.191	7 (2–35)	10 (1–31)	0.003*
Number of diseased vessels						
1 vessel	45 (70.3)	20 (55.6)	0.190	34 (73.9)	31 (57.4)	0.096
≥2 vessels	19 (29.7)	16 (44.4)		12 (26.1)	23 (42.6)	
Number of intervened vessels						
1 vessel	53 (83)	27 (75)	0.436	39 (84.8)	41 (75.9)	0.322
≥2 vessels	11 (17)	9 (25)		7 (15.2)	13 (24.1)	
	n = 58	n = 35		n = 42	n = 51	
Stent length (mm)	18 (9–79)	28 (9–92)	0.032*	18 (9–79)	28 (9–92)	0.004*
Stent diameter (mm)	2.7 (2.2–4.5)	2.7 (2.5–4.5)	0.473	2.7 (2.2–4.5)	2.7 (2.2–4.5)	0.788
Stent type						
BMS	24 (41.4)	17 (48.6)	0.525	19 (45.2)	22 (43.1)	1.000
DES	34 (58.6)	18 (51.4)		23 (54.8)	29 (56.9)	

BMS – bare metal stent; DES – drug-eluting stent; eGFR – estimated glomerular filtration rate; Hs-TnT – high sensitive troponin T; MI – myocardial infarction; * p-value <0.05 – statistically significant.

PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery) were calculated. Patients were followed up at 1, 6 and 12 months after the procedure to determine the predictive value of Hs-TnT for major adverse cardiovascular events (MACE). Cardiac death, acute coronary syndrome [ST-elevation MI (STEMI), NSTEMI, and unstable angina pectoris (USAP)], and stroke defined as MACE. All patients with acute coronary syndrome after the initial PCI underwent CAG (20 patients). The CAGs of the patients reviewed and the type and severity of the lesions (stent thrombosis, stent restenosis and other vascular lesions) recorded. Only patients with critical lesions ($\geq 70\%$) on CAG were considered as USAP. Stent thrombosis defined as complete occlusion of the stent by thrombotic lesions inside the target vessel and stent restenosis defined as $\geq 70\%$ stenosis of the stent inside the target vessel. In patients with more than one MACE within the first year, the first event considered as MACE.

Statistical analysis

The SPSS 17.0 (Chicago, IL) package program was used for statistical analyses of data. Categorical measurements were summarized as number and percentage, whereas continuous variables were represented as a median. The Chi-square test or the Fisher test used for comparing categorical variables (demographic data, gender, cut-off values of Hs troponin etc.). Distributions compared between groups for continuous variables and the Mann Whitney U-test was used as the data were found to be non-normally distributed (age, stent length, stent diameter, SYNTAX score etc.). Factors influencing the study endpoint (incidence of MACE) were determined using logistic regression analysis.

The level of statistical significance was set at ' $p < 0.05$ ' for all tests.

Results

The study population consisted of a total of 100 patients of whom 26 (26%) were female and 74 (74%) were male. The age of the participants ranged between 33 and 90 years and the mean age was 57.31 ± 10.3 years. Hs-TnT was positive in 36 (36%) patients between 3–4 h and in 54 (54%) patients between 12–24 h post-PCI. During the course of the one-year follow-up, the incidence of MACE was 23% ($n = 23$) involving cardiac death ($n = 1$), ACS ($n = 20$; $n = 5$ STEMI, $n = 5$ NSTEMI, $n = 10$ USAP), and stroke ($n = 2$). The distribution of lesions causing MACE in patients who developed ACS was as follows: stent thrombosis ($n = 4$), stent restenosis ($n = 12$), new lesions in other than target vessel ($n = 4$). Comparison of demographic variables, clinical data, and percutaneous coronary intervention (PCI) data according to the post-procedural 3–4h and 12–24h Hs-TnT value, the prevalence of hypertension ($p = 0.025$), age ($p = 0.036$), pre-procedure Hs-TnT value ($p = 0.0001$), EuroSCORE ($p = 0.047$), longer stent length ($p = 0.032$) and SYNTAX score ($p = 0.003$) were significantly higher in the patients with positive Hs-TnT (Table 1). There are no significant differences except male gender in the comparison of demographic variables, clinical data, and percutaneous coronary intervention data according to the presence of one-year MACE have been found (Table 2). Positive Hs-TnT value at 3–4 h post-procedure was statisti-

Table 2 – Comparison of demographic variables, clinical data, and percutaneous coronary intervention data according to the presence of one-year major adverse cardiovascular events

	MACE (–) $n = 77$	MACE (+) $n = 23$	<i>p</i> -value
	Median (min–max)	Median (min–max)	
Age (year)	56 (33–90)	56 (37–68)	0.431
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Gender			
Female	25 (32.5)	1 (4.3)	0.006*
Male	52 (67.5)	22 (95.7)	
Family history			
No	36 (46.8)	16 (69.6)	0.062
Yes	41 (53.2)	7 (30.4)	
Hypertension			
No	25 (32.5)	6 (26.1)	0.618
Yes	52 (67.5)	17 (73.9)	
Diabetes mellitus			
No	46 (59.7)	15 (65.2)	0.808
Yes	31 (40.3)	8 (34.8)	
Smoking			
No	41 (53.2)	7 (30.4)	0.142
Yes	18 (23.4)	9 (39.1)	
Quitted	18 (23.4)	7 (30.4)	
Hyperlipidemia			
No	34 (44.2)	13 (56.5)	0.346
Yes	43 (55.8)	10 (43.5)	

Continued on next page

Table 2 – Comparison of demographic variables, clinical data and percutaneous coronary intervention data according to the presence of one-year major adverse cardiovascular events (Continued)

	MACE (–) <i>n</i> = 77	MACE (+) <i>n</i> = 23	<i>p</i> -value
	Median (min–max)	Median (min–max)	
History of MI			
No	49 (63.6)	15 (65.2)	0.999
Yes	28 (36.4)	8 (34.8)	
History of PCI			
No	42 (54.5)	14 (60.9)	0.639
Yes	35 (45.5)	9 (39.1)	
History of CABG			
No	71 (92.2)	22 (95.7)	1.000
Yes	6 (7.8)	1 (4.3)	
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (85–185)	130 (100–170)	0.879
Diastolic blood pressure (mmHg)	75 (45–115)	80 (45–95)	0.317
Heart rate (beat/min)	72 (48–110)	70 (56–120)	0.667
Body mass index (kg/m²)	28.1 (19.6–48.0)	27.7 (21.3–38.8)	0.870
eGFR (mL/min/1.73 m²)	110.9 (37.4–144.0)	111.8 (77.7–140.0)	0.353
Ejection fraction (%)	60 (36–70)	58 (25–66)	0.083
Score of EuroSCORE	1 (0–8)	2 (0–8)	0.910
Hemoglobin (mg/dL)	13.5 (8.2–17.3)	14.4 (11.2–16.8)	0.128
Creatinine (mg/dL)	0.84 (0.4–1.5)	0.8 (0.6–1.2)	0.611
Fasting blood glucose (mg/dL)	102 (64–254)	101 (82–300)	0.606
LDL (mg/dL)	105 (33–197)	94 (34–218)	0.550
HDL (mg/dL)	36 (23–59)	31 (18–51)	0.131
Triglyceride (mg/dL)	136 (32–404)	157 (27–648)	0.210
Total cholesterol (mg/dL)	168 (80–290)	179 (78–313)	0.912
	<i>n</i> = 72	<i>n</i> = 21	
Stent diameter (mm)	2.7 (2.2–4.5)	2.7 (2.2–4.5)	0.803
Stent length (mm)	22 (9–79)	28 (9–92)	0.568
Stent count	1 (1–3)	1 (1–4)	0.766
	<i>n</i> = 77	<i>n</i> = 23	
SYNTAX score	8 (1–35)	10 (2–28)	0.447
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Number of diseased vessels			
1 vessel	54 (70.1)	11 (47.8)	0.079
≥ 2 vessels	23 (29.1)	12 (52.2)	
Number of intervened vessels			
1 vessel	64 (83.1)	16 (69.6)	0.232
≥ 2 vessels	13 (16.9)	7 (30.4)	
	<i>n</i> = 72	<i>n</i> = 21	
Stent type			
BMS	30 (41.7)	11 (52.4)	0.457
DES	42 (58.3)	10 (47.6)	

BMS – bare metal stent; CABG – coronary artery bypass grafting; DES – drug eluting stent; eGFR – estimated glomerular filtration rate; HDL – high-density lipoprotein; Hs-TnT – high sensitive troponin T; LDL – low-density lipoprotein; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; * *p*-value <0.05: statistically significant.

cally significant in patients who developed MACE within one year (*p* = 0.026). Among other cardiac biomarkers, post-procedure CK-MB value at 12–24 h was significantly higher in the MACE group (*p* = 0.008) (Table 3). A regression model was created using variables that were statistically significant during univariate analysis. Logistic re-

gression analysis was performed to identify independent risk factors for the development of MACE within one year (odds ratio = 11.31, 95% CI 1.35–94.64; *p* = 0.025) and it determined that positive Hs-TnT at 3–4 h post-procedure is a significant risk factor (odds ratio = 3.36, 95% CI 1.09–10.33; *p* = 0.034) (Table 4).

Table 3 – Comparison of post-procedural cut-off values of Hs-TnT and other cardiac biomarkers according to the presence of one-year major adverse cardiovascular events

	MACE (–) (n = 77) n (%)	MACE (+) (n = 23) n (%)	p-value
Hs-TnT (3–4 h)			
Negative	54 (70.1)	10 (43.5)	0.026*
Positive	23 (29.9)	13 (56.5)	
Hs-TnT (12–24 h)			
Negative	38 (49.4)	8 (34.8)	0.243
Positive	39 (50.6)	15 (65.2)	
cTn-I (3–4 h)			
Negative	64 (83.1)	16 (69.6)	0.232
Positive	13 (16.9)	7 (30.4)	
cTn-I (12–24 h)			
Negative	49 (63.6)	13 (56.5)	0.626
Positive	28 (36.4)	10 (43.5)	
CK-MB (3–4 h)			
Negative	66 (85.7)	18 (78.3)	0.516
Positive	11 (14.3)	5 (21.7)	
CK-MB (12–24 h)			
Negative	60 (77.9)	11 (47.8)	0.008*
Positive	17 (22.1)	12 (52.2)	

CK-MB – creatine kinase isoenzyme MB; cTn-I – cardiac troponin I; Hs-TnT – high sensitive troponin T; MACE – major adverse cardiovascular event; * p-value <0.05: statistically significant.

impaired microvascular perfusion⁶ and necrosis.⁷ Elevated cTn following PCI is also associated with duration of the procedure, lesion length, development of complications during the procedure (dissection, lateral branch occlusion, distal embolization, no-reflow phenomenon), stent usage, chronic kidney disease, and interventions in more than one vessel(8,9). Prolonged balloon inflation time, complex vascular structure, and left ventricle dysfunction are other causes of cTn elevation after PCI(19,21). Post-PCI, the number of hypertensive patients, and the EuroSCORE were significantly higher in patients with positive Hs-TnT only in the early period, while age and SYNTAX score were significantly higher in those with positive Hs-TnT in the late period. Earlier studies have reported the presence of higher cTn values before PCI in patients who show post-procedure cTn positivity. Miller et al. reported higher cTn-T values at 8-16 h post- procedure in those with high initial cTn-T values (≥ 0.03 ng/mL) compared to those with low initial cTn values (<0.03 ng/mL) (22).A relationship between post-procedure cTn-I and cTn-T values and long-term mortality has been established(11-13, 18-20). While some studies showed that elevated cTn after PCI is an independent predictor of mortality(11,12,18), others did not report such an association(13,19,20). It is important to mention here that some of these studies also had patients with MI who had higher levels of cardiac biomarkers before PCI(12,18,20). Kini et al.(13) reported a 16.1% increase in the rate of CK-MB elevation (≥ 16 U/L) and 38.9% cTn-I positivity (≥ 2 ng/mL) after elective PCI in a study population of 2873 patients (not including high-risk patients). They also suggested that, after an average follow-up period of 12 ± 6 months,

Table 4 – Logistic regression analysis for the development of major adverse cardiovascular events in one year

	B	S.E.	Wald	Df	p	Odds ratio	95% CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
Age	-0.040	0.026	2.407	1	0.121	0.96	0.91	1.01
Gender (male)	2.426	1.084	5.008	1	0.025*	11.31	1.35	94.64
Hs-TnT (3–4 h)	1.212	0.573	4.474	1	0.034*	3.36	1.09	10.33
CK-MB (12–24 h)	-0.006	0.032	0.030	1	0.862	0.99	0.93	1.06
Constant	-1.485	1.689	0.773	1	0.379	0.23		

CK-MB – creatine kinase isoenzyme MB; Hs-TnT – high sensitive troponin T; M – male; * p-value <0.05: statistically significant.

Discussion

Minor myocardial injury after successful PCI is quite common and cardiac biomarkers used to assess the extent of injury include CK-MB and cTn. The prevalence of elevated cTn after PCI has been reported to be between 17% and 48%.^{11–13,18–20} However, some of these studies have included MI patients with high levels of cardiac biomarkers prior to PCI.^{12,18,20} The present study comprised patients without ACS and with normal pre-procedure cTn-I levels (≤ 0.1 ng/mL) in whom Hs-TnT was elevated (>14 pg/mL) in 36% of the patients at 3–4 h post-procedure and in 54% at 12–24 h. Post-procedure elevated cTn is associated with

there is a relationship between more than five-fold elevation in CK-MB and cardiac mortality, however post-procedure elevated cTn-I levels do not predict cardiac mortality. Likewise, Natarajan et al.(19), in a study on 1128 low-risk patients observed 17% cTn-I positivity but without CK-MB elevation after PCI and observed no relation with adverse cardiovascular outcomes at the end of one-year follow-up. Contrary to these studies, there are studies that suggest a significant relationship between post-procedure cTn levels and adverse cardiovascular outcomes. Prasad et al.(23) have reported cTn-T positivity (≥ 0.03 ng/mL) without CK-MB elevation after PCI in 19.6% of 1949 patients with normal CK-MB and cTn-T values before the procedure and found that post-procedure cTn-T

positivity was associated with adverse cardiovascular events during a median follow-up period of 26 months. In another report, Prasad et al.⁽²⁴⁾ divided 5487 patients into groups, who underwent elective PCI, according to pre-procedure and post-procedure cTn-T levels with a 28-month median follow-up period, and suggested that pre-procedure elevated cTn-T levels (≥ 0.01 ng/mL) are a predictor of mortality within one month and that post-procedure elevated cTn-T levels (≥ 0.01 ng/mL) are associated with 30-day mortality. The present study consisted of patients who presented with stable angina, had normal cTn-I levels (cTn-I ≤ 0.1 ng/mL) before the procedure and underwent successful, elective PCI. MACE development was analyzed at one year and significant relationship was determined between post-procedure early Hs-TnT positivity (36.1% vs. 15.6%; $p=0.026$). Further, even though the incidence of MACE at one year was higher in patients with post-procedure late Hs-TnT positivity, this was not statistically significant (27.8% vs. 17.4%; $p=0.243$). A regression model used to identify factors that independently affected MACE occurrence and it was found that post-procedure early Hs-TnT positivity was a significantly associated with MACE (odds ratio=3.36, 95% CI 1.09-10.33; $p=0.034$). Further analyses of MACE development during the first year using a cTn-I cut-off value of greater than 0.1 ng/mL revealed no significant differences between these two groups. This may be attributed to the fact that Hs-TnT is more sensitive than cTn-I. These results imply that Hs-TnT is a better biomarker than cTn-I in predicting risk of MACE development after PCI and also provides better prognostic information. A similar analysis for CK-MB revealed post-procedure late CK-MB positivity was significantly higher in the group that developed MACE at one year ($p = 0.008$). Such a significant elevation in post-procedure late period is probably due to the fact that CK-MB is detectable only in the later periods following myocardial injury. Nonetheless, this significance disappeared during logistic regression analysis. Two potential explanations exist for the observed elevations in cardiac biomarkers after PCI and the incidence of MACE. The first uses a positive correlation between the magnitude of myocardial injury, and cTn secretion and the fact that cTn is known to be elevated after PCI and myocardial injury, as documented by MRI. Consequently, myocardial injury may impair left ventricle function and lead to life-threatening arrhythmia. The alternative explanation is that elevated CK-MB and cTn values may also be markers of severe atherosclerosis, increased plaque burden, presence of sensitive plaque, endothelial dysfunction, microvascular injury, and inflammation, and that inflammation is an independent predictor of long-term adverse events after PCI.²³ Given this, we can conclude that both post-procedure early (3–4 h) Hs-TnT positivity and late (12–24 h) CK-MB positivity are associated with one-year MACE development in patients with stable angina undergoing successful, elective PCI. Importantly, separating the effects of post-PCI Hs-TnT positivity on MACE development in early and late periods is unique to this report and, to the best of our knowledge, is the first of its kind. In our study, the only clinical risk factor affecting MACE development in 1 year was male gender. In a meta-analysis involving 13 randomized controlled trials published by

Chen et al.⁵⁾ It has been reported that MACE rates are more common in female gender in the short-term and long-term after coronary stenting. The reason for this inconsistent finding in our study may be the low number of female patients in the study population (74% male, 26% female). There are some limitations of our study must be emphasized. The number of patients in the present study is only 100 and the prognostic usefulness will be better understood with larger studies. Also the follow-up period was limited to one year and it is possible that Hs-TnT after PCI is relevant for long-term prognosis as well. Prognostic assessment for mortality could not be performed as death was an infrequent outcome during follow-up. The distribution of risk factors among the groups with and without Hs-TnT positivity after PCI was not homogenous and only the global effects of these factors on MACE development, rather than their individual effects, may be evident. Some of the patients did not complete all follow-up visits, had to be reached by phone, and evaluated at the closest health center. Thus, it is possible that information so obtained may not be completely accurate. Secondary endpoints such as incidence and degree of angina pectoris, hospitalization for heart failure, and asymptomatic stent restenosis were not included and therefore, follow-up visits did not specifically address these issues.

Conclusion

In conclusion, post-procedure early period Hs-TnT measurement may provide prognostic benefit (prognostic marker of MACE incidence) in the patients who undergo PCI for stable angina, but larger studies are required to adequately verify this information.

Conflict of interest

All authors declare that they do not have conflict of interest.

Funding

None.

Ethical statement

Cukurova University, Faculty of Medicine, ethics committee – (09.02.2012/5).

References

1. Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;50:151–165.
2. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D, et al. Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol* 2018;3:104–111.
3. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
4. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. High-sensitivity cardiac troponin T, left ventricular function, and outcome in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2018;197:70–76.
5. Zhao XY, Wang XF, Zhang JY, et al. Effect of the composition of atherosclerotic plaques and rate of platelet aggregation

- on elevation of serum levels of cardiac troponin T after percutaneous coronary interventions. *J Interv Cardiol* 2012;25:433–438.
6. Bolognese L, Ducci K, Angioli P, et al. Elevations in troponin I after percutaneous coronary interventions are associated with abnormal tissue-level perfusion in high-risk patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:1592–1597.
 7. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027–1032.
 8. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:431–435.
 9. Saleh N, Svane B, Velandar M, et al. C-reactive protein and myocardial infarction during percutaneous coronary intervention. *J Intern Med* 2004;255:33–39.
 10. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, et al. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2003;92:285–293.
 11. Nallamotheu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;91:1272–1274.
 12. Kizer JR, Muttref MR, Matthai WH, et al. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:1314–1322.
 13. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting midterm mortality. *Am J Cardiol* 2004;93:18–23.
 14. Brauer M, Bode E, Metzler B, et al. Post-interventional cardiac biomarker release has lower prognostic relevance compared with standard risk markers in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Int J Cardiol* 2013;168:4864–4865.
 15. Omland T, Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538–2547.
 16. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, et al. Comparison of prognostic value of high-sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2011;412:1350–1356.
 17. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146–1153.
 18. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1738–1744.
 19. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL, et al. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004;93:750–753.
 20. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494–1498.
 21. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Thomas MR. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart* 2005;91:1181–1185.
 22. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, et al. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006;27:1061–1069.
 23. Prasad A, Singh M, Lerman A, et al. Isolated elevation in Troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1765–1770.
 24. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: An analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10–19.
 25. Chen Z, Qian J, Ma J, et al. Effect of gender on repeated coronary artery revascularization after intra-coronary stenting: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012;15:381–385.



Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.¹⁻⁵

20 %

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21 %

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života
ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sacubitril a valsartan natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, bilární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sacubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po poslední dávce ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sacubitril/valsartan. • Kombinace sacubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sacubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, příjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sacubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sacubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Je třeba zvážít vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sacubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenouímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sacubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithium, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamterem, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sacubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.6.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europe Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 25.6.2020. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

CZ2012215845/12/2020



NOVARTIS

Reimaging Medicine

Trénink expiračního svalstva u pacientů s chronickým srdečním selháním

(The expiratory muscle training in patients with chronic heart failure)

Filip Dosbaba

Rehabilitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 9. 2020

Přepřevzat: 20. 10. 2020

Přijat: 24. 10. 2020

Dostupný online: 18. 1. 2021

Klíčová slova:

Expirační svalstvo

Kvalita života

Okluzní ústní tlak

Respirační trénink

Srdeční selhání

SOUHRN

Úvod: Chronické srdeční selhání (CHSS) je doprovázeno dušností různé etiologie, přičemž jednou z nich je myopatie dechového svalstva.

Cíl: Objektivizovat vliv domácího tréninku expiračního svalstva (TES) s expiračním trenažérem na okluzní ústní tlaky, rozvíjení hrudníku, dušnost a únavu u pacientů s CHSS.

Soubor a metody: Do studie bylo prospektivně zařazeno 26 konsektivních pacientů se stabilním CHSS (NYHA II–III, ejekční frakce levé komory $\leq 45\%$). Pacienti byli rozděleni do intervenční skupiny – 13 pacientů, kteří prováděli TES s 5–20 % maximálního expiračního okluzního tlaku, 13 pacientů představovalo kontrolní skupinu bez intervence. U všech pacientů byly hodnoceny okluzní ústní tlaky, rozvíjení hrudníku a míra dušnosti.

Výsledky: Po deseti týdnech TES se signifikantně zvýšil maximální expirační okluzní tlak (PE_{MAX}) ze 7,48 (4,73–10,35) kPa na 9,09 (8,12–11,99) kPa ($p = 0,007$), zvýšil se také maximální inspirační okluzní tlak (PI_{MAX}) ze 4,95 (3,89–7,86) kPa na 7,35 (5,25–8,72) kPa ($p < 0,001$). Statisticky významně se zvětšilo rozvíjení hrudníku v xifosternální ($p = 0,005$) i mezosternální oblasti ($p = 0,002$). Bylo zaznamenáno významné zlepšení subjektivního hodnocení dušnosti pomocí dotazníku modified Medical Research Council (mMRC) ($p = 0,003$). U kontrolní skupiny bylo zjištěno snížení PE_{MAX} ($p = 0,045$) a nesignifikantní pokles PI_{MAX} ($p = 0,107$). Rozvíjení hrudníku v obou oblastech a mMRC se u kontrolní skupiny zmenšily nesignifikantně. Obě zkoumané skupiny se po deseti týdnech tréninku ve změně výše uvedených parametrů statisticky významně lišily ($p < 0,05$).

Závěr: TES výrazně zvyšuje sílu dechového svalstva charakterizovanou okluzními ústními tlaky, zlepšuje rozvíjení hrudníku, snižuje subjektivně vnímanou zátěžovou dušnost a únavu u pacientů se stabilizovaným CHSS.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Chronic heart failure (CHF) is accompanied by dyspnea of various etiologies, one of which is respiratory muscle myopathy.

Aim: To objectify the effect of home expiratory muscle training with the expiratory trainer on occlusive oral pressures, chest expansion, dyspnea and fatigue in patients with CHF.

Materials and methods: 26 consecutive patients with stable CHF (NYHA II–III, left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$) were prospectively included in the study. Patients were divided into an intervention group – 13 patients who performed expiratory muscle training with 5–20% of maximum expiratory occlusive pressure, 13 patients represented a control group without intervention. Occlusive oral pressures, chest expansion, and dyspnea were assessed in all patients.

Results: After 10 weeks of expiratory muscle training the maximum expiratory occlusion pressure (PE_{MAX}) increased significantly from 7.48 (4.73–10.35) kPa to 9.09 (8.12–11.99) kPa ($p = 0.007$), the maximum inspiratory occlusion pressure (PI_{MAX}) also increased from 4.95 (3.89–7.86) kPa to 7.35 (5.25–8.72) kPa ($p < 0.001$). There was a statistically significant increase in chest expansion in the xiphosternal ($p = 0.005$) and mesosternal areas ($p = 0.002$). There was a significant improvement in the subjective assessment of dyspnea using the modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire ($p = 0.003$). A decrease in PE_{MAX} ($p = 0.045$) and a non-significant decrease in PI_{MAX} ($p = 0.107$) were observed in the control group. Chest expansion decreased insignificantly in both areas and mMRC in the control group. After 10 weeks of training, a statistically significant difference between the given parameters was observed in both examined groups ($p < 0.05$).

Conclusion: The expiratory muscle training significantly increases the strength of respiratory muscles characterized by occlusive oral pressures, improves chest expansion, reduces subjectively perceived stress dyspnea and fatigue in patients with stabilized CHF.

Keywords:

Expiratory muscle

Heart failure

Occlusive mouth pressure

Quality of life

Respiratory training

Adresa pro korespondenci: PhDr. Filip Dosbaba, Ph.D., MBA, Rehabilitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, Brno 625 00, e-mail: dosbaba.filip@fnbrno.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.095

Úvod

Nemocní s chronickým srdečním selháním (CHSS) trpí nízkou tolerancí zátěže, dušností a zvýšenou únavností. Intolerance zátěže má multifaktoriální podstatu, přičemž sekundárně navozená dušnost je do značné míry jedním z hlavních faktorů zátěžové intolerance.¹ Základním patologickým podkladem tohoto syndromu je dysfunkce levé komory srdeční, která vede k nízké perfuzi kosterního svalstva. Tento nedostatek se projevuje mimo jiné myopatií dechového svalstva. Výsledkem patologické kaskády těchto dějů je abnormální ventilační odpověď spojená s velkou dechovou prací.^{2,3} Omezená ventilace je důsledkem plicního edému, snížení elasticity plic (zvýšená rezistence), zvýšení tlaku v plicních arteriích a slabosti respiračního svalstva. Slabost periferního kosterního svalstva je známým a výrazně limitujícím faktorem. Na rozdíl od končetinového kosterního svalstva není možné trupové, respektive respirační svalstvo cíleně aktivovat bez podrobného plicního vyšetření a následné sofistikované respirační fyzioterapie využívající respiračních trenažérů.⁴ Abnormality ve ventilaci jsou tedy restriktivního charakteru. Zcela zásadní faktory způsobující snížení prokrvení alveol jsou zvýšený tlak v plicních arteriích, zvýšená plicní rezistence, ale také asynchronní kontrakce komor, arytmie či ztráta plicní tkáně různé etiologie. Výše popsanými mechanismy dochází k výrazné neshodě poměru ventilace–perfuze, což vede k porušení základního principu fyziologické respirace. Abnormality v kosterní svalovině vedou k výrazné redukci aerobní kapacity a k následnému hromadění metabolitů v pracujících sva-lech. Nahromaděné metabolity přispívají k hyperventilaci.⁵ V současnosti je již prokázána přímá korelace mezi silou inspiračního svalstva a vrcholovou spotřebou kyslíku (VO_2peak).⁶ Oba parametry jsou považovány za nezávislé faktory přežití u pacientů s CHSS. Síla inspiračního svalstva vyjádřená nádechovým okluzním tlakem (PI) se dokonce liší, a to dle etiologie CHSS.⁷ Lze tedy říci, že postižení respiračního svalstva má významný podíl na klinickém obraze pacienta a je třeba dokonale znát jeho roli v patogenezi CHSS. Nedávné studie u zdravých i nemocných s CHSS prokázaly souvislost mezi stavem dechového svalstva, fyzickou výkonností a ejekční frakcí levé komory srdeční.⁸

U tréninku inspiračního svalstva byl za poslední dekádu zaznamenán značný pokrok spojený s velmi dobrými klinickými výsledky. Avšak pokud je nám známo, doposud se žádná studie nezabývala vztahem mezi funkčními plicními parametry, dušností a přímou aktivací expiračního svalstva. Naším cílem bylo zhodnotit vliv expiračního tréninku na okluzní ústní tlaky, kterými se kardiologové zabývají často jen okrajově.

Pacienti a použité metody

Pacienti

Do naší prospektivní studie bylo po splnění všech vstupních a výstupních kritérií a podpisu informovaného souhlasu zařazeno 26 konsekutivních pacientů, kteří byli vyšetřeni ve Fakultní nemocnici Brno (FN Brno) v období od července 2016 do prosince 2017 ve spolupráci Reha-

bilitačního oddělení a Interní kardiologické kliniky. Mezi vstupní kritéria patřilo CHSS diagnostikované nejméně před šesti měsíci, ejekční frakce levé komory (EF LK) nižší než 45 %, třída dle New York Heart Association (NYHA) II a III a zavedená stabilní farmakologická léčba srdečního selhání po dobu minimálně tří měsíců. Pacienti po zavedení implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) byli zařazováni po minimálně čtyřech týdnech od implantace. Mezi vylučovací kritéria patřila dekompenzace CHSS v posledních třech měsících, nedostatečně korigovaná hypertenze se systolickým krevním tlakem nad 160 mm Hg, akutní infarkt myokardu v posledních třech měsících, angina pectoris, infekční onemocnění a diagnostikované primárně plicní onemocnění (chronická obstrukční plicní nemoc [CHOPN], asthma bronchiale). Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas o účasti ve studii.

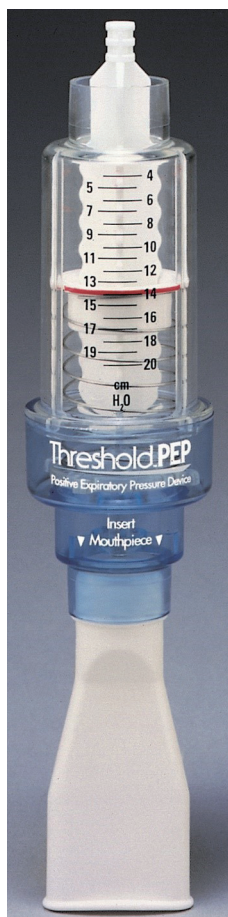
Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Intervenční skupina, do které bylo zařazeno 13 pacientů, prováděla trénink expiračního svalstva (TES) po dobu deseti týdnů s pomůckou Threshold PEP® s 5–20% maximálním expiračním okluzním tlakem (PE_{MAX}). Zbýlých 13 pacientů představovalo kontrolní skupinu bez tréninku expiračního svalstva (bez TES). Do kontrolní skupiny byli zařazeni pacienti, kteří odmítli intervenci. U obou skupin pacientů byly zjištěny anamnestické údaje a byla provedena spirometrie, pletysmografie, pacienti vyplnili dotazníky dušnosti mMRC (modified Medical Research Council) v modifikované verzi, která se skládá z pěti prohlášení, jež popisují míru dušnosti od žádné (stupeň 0) k narůstající (stupeň 4) u uváděných aktivit.⁴ Dále byly změřeny parametry rozvíjení hrudníku v úrovni mesosternale a xiphosternale. Před zahájením studie a po deseti týdnech bylo u obou skupin provedeno stejné vstupní i výstupní vyšetření. U každého pacienta bylo vyšetření provedeno vždy stejným fyzioterapeutem.

Maximální nádechový a výdechový ústní okluzní tlak

Maximální inspirační ústní tlak (PI_{MAX}) byl měřen pomocí hlubokého silového nádechu z úrovně reziduálního objemu (RV) proti záklopce („shutter“) s nepatrným únikem vzduchu z důvodu prevence uzavření epiglottis. Maximální expirační ústní tlak (PE_{MAX}) byl měřen v úrovni celkové plicní kapacity (TLC) proti záklopce maximálním výdechovým úsilím. Obě měření byla provedena na přístroji ZAN 500 Body II, Meßgreräte GmbH, Germany s náustkem s obrubou („flanged mouthpiece“). U obou vyšetření byly provedeny tři pokusy, mezi kterými byla klidová pauza po dobu 30 sekund. Variabilita měření byla v rozsahu do 20 % a zaznamenala se nejvyšší dosažená hodnota.

Měření rozvíjení hrudníku

Rozvíjení hrudníku bylo měřeno standardizovanou metodou pomocí pásky ve stoje. Páska byla umístěna okolo hrudníku v úrovni mesosternale (úroveň 4. mezižebří) a xiphosternale (úroveň processus xiphoideus).⁹ Pacient byl vyzván, aby se maximálně nadechl a maximálně vydechl. Provedly se dva pokusy u obou měření a zaznamenán byl rozdíl obvodu hrudníku mezi maximálním nádechem a výdechem. Pro analýzu se obě naměřené hodnoty zprůměrovaly v obou úrovních rozvíjení hrudníku.¹⁰



Obr. 1 – Threshold PEP®, Respironics; Cedar Grove, NJ, USA

Tréninkový program

Pacient obdržel informace k provedení desetitýdenního programu tréninku výdechových svalů v nemocnici a následně samotný trénink prováděl v domácím prostředí. K tréninku byla použita dechová pomůcka Threshold PEP® (Respironics; Cedar Grove, NJ, USA) (obr. 1), jež vytváří pozitivní výdechový tlak v rozsahu 5–20 centimetrů vodního sloupce (cm H₂O) s tréninkovou frekvencí sedm dní v týdnu.

Intervenční skupina (TES) byla nejdříve slovně a písemně instruována o průběhu tréninku, dále byl respirační trénink i pacientem prakticky vyzkoušen. Každý pacient obdržel kontaktní informace na ošetřujícího kardiologa a fyzioterapeuta v případě výskytu problémů s tréninkem. Fyzioterapeut jednou týdně po dobu deseti týdnů pacienta telefonicky kontaktoval a zjišťoval informace o průběhu tréninku a celkovém stavu. Po deseti týdnech bylo provedeno u pacienta výstupní měření shodné se vstupním vyšetřením. Konkrétní parametry tréninku jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 – Tréninkový program s respiračním trenažérem

Tréninkový týden	Frekvence tréninků za den	Počet opakování v jednom tréninku	Tréninková zátěž (cm H ₂ O)
1–2	3	20	5
3–4	4	20	10
5–6	5	20	15
7–8	6	20	20
9–10	7	20	20

cm H₂O – centimetr vodního sloupce.

Statistická analýza

Parametry byly analyzovány popisem a porovnány mezi intervenční a kontrolní skupinou pacientů. K popisu dat byly použity standardní metricky souhrnných statistik: relativní a absolutní frekvence pro kategorické proměnné, aritmetický průměr dodaný se směrodatnou odchylkou a medián s 95% intervalem spolehlivosti pro kontinuální proměnné.

Všechny parametry byly před každou statistickou analýzou testovány, zda byly nebo nebyly normálně distribuovány. Rozdělení dat můžeme na základě Shapirova–Wilkova testu považovat za normální. Vzhledem k tomu, že předpoklad pro normální distribuci byl pozoruhodně

porušen pro většinu spojitých parametrů, byly provedeny neparametrické analýzy a pro prezentaci dat byla použita vhodná popisná statistika. Pro porovnání základních hodnot a hodnot po deseti týdnech byl použit Wilcoxonův párový součet. Pro porovnání výsledků mezi intervenční a kontrolní skupinou pacientů byl aplikován Mannův–Whitneyho test. Pro porovnání kategorických parametrů mezi skupinami byla použita maximální pravděpodobnost χ^2 testu.

Výsledky s hodnotou $p < 0,05$ jsou považovány za statisticky významné.

Výsledky

Základní charakteristiku obou skupin ukazuje tabulka 2 a 3. V našem souboru převažovalo mužské pohlaví a větší na pacientů měla ischemickou etiologii CHSS s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory. V tréninkové skupině byl zastoupen mírně vyšší počet pacientů s nižší třídou NYHA. V ostatních parametrech se skupiny mezi sebou nelišily. Pacientům nebyla v průběhu TES měněna farmakoterapie. Všichni pacienti TES tolerovali a v průběhu tréninku se nevyskytly žádné komplikace či nežádoucí účinky.

Okluzní respirační tlaky – síla respiračního svalstva

U parametrů PI_{MAX} a PE_{MAX} sledujeme u skupiny pacientů s TES signifikantní zvýšení tlakových hodnot, což predikuje dostatečnou sílu nádechových a výdechových svalů. Hodnoty registrující neuronální aktivitu nádechových svalů byly v normě, parametr Tension Time Index (T_{TMUS}) neprokázal ventilační selhání (rozsah 0,06–0,15).

Rozvíjení hrudníku, subjektivní vnímání dušnosti

TES vedl ke statisticky významnému zvýšení rozvíjení hrudníku, u rozvíjení v úrovni mesosternale z 4 (2,5–5) na 4,5 (2,5–5) cm a xiphosternale z 3,0 (1,5–4) na 4,0 (2,5–4) cm. Je tedy zcela patrný formativní vliv TES na dechovou mechaniku. U hodnocení míry vnímání dušnosti dle modifikovaného dotazníku mMRC nastal u skupiny pacientů s TES signifikantní pokles z 2 (1–2) na 1 (0–2), naopak u skupiny pacientů bez intervence se tento parametr nezměnil (tabulka 4).

Diskuse

Na téma přímé aktivace expiračního svalstva u pacientů s CHSS nebyla doposud ve světě publikována žádná studie. Pouze dvě studie u pacientů s CHSS zapojily do respiračního tréninku i expirační trenažér. V obou případech však byla při tréninku využita kombinace inspiračního trenažéru a expiračního trenažéru. Metodika i délka expiračního tréninku je výrazně podobná našim vstupům, výsledky těchto studií jsou srovnatelné s našimi. V obou případech bylo zaznamenáno významné zlepšení okluzních ústních tlaků PI_{MAX} a PE_{MAX} a zmírnila se dušnost.^{11,12}

Typický pacient s CHSS je vlivem klinického stavu hůře mobilní, trpí poklesem svalové síly způsobené svalovou myopatií a následnou nižší tolerancí zátěže. Touto patologií je zasaženo ve velké míře i svalstvo dechové. Změna pH navozená primárně zvýšenou koncentrací oxidu

Tabulka 2 – Základní charakteristika – kategoriální parametry

	Kategorie	TES (N = 13) No (%)	Bez TES (N = 13) No (%)	p
Pohlaví	Muži	12 (92,3)	9 (69,2)	0,816 ^a
Etiologie CHSS	DKMP ICHSS	9 (69,2) 4 (30,8)	9 (69,2) 4 (30,8)	0,655 ^a
NYHA	2 3	8 (61,5) 5 (38,5)	7 (53,8) 6 (46,2)	0,930 ^a
ICD	Ano	5 (38,5)	3 (10,7)	0,653 ^a

Bez TES – skupina pacientů bez intervence TES; DKMP – dilatační kardiomyopatie; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; CHSS – chronické srdeční selhání; NYHA – New York Heart Association; NYHA 2 – NYHA II a II–III; NYHA 3 – NYHA III a III–IV; TES – trénink expiračního svalstva; p-hodnota párového testu (Wilcoxonův rank sum test) pro porovnání parametrů před intervencí a po intervenci.

^a Maximální pravděpodobnost χ^2 testu pro porovnání skupin.

Tabulka 3 – Základní charakteristika – kontinuální parametry

	TES (N = 13)		Bez TES (N = 13)		
	Medián (95% CI)	Průměr ± SD	Medián (95% CI)	Průměr ± SD	p
Věk (roky)	64,00 (48,00–69,00)	59,44 ± 12,0	53,50 (48,00–61,00)	52,89 ± 6,9	0,353 ^a
Hmotnost (kg)	83,00 (77,00–90,00)	85,00 ± 11,45	90,50 (69,00–115,00)	90,50 ± 16,76	0,458 ^a
Výška (m)	1,76 (1,72–1,83)	1,75 ± 0,09	1,83 (1,76–1,94)	1,83 ± 6,76	0,064 ^a
BMI (kg/m ²)	29,00 (23,6–30,7)	28,1 ± 4,1	27,15 (23,5–33,4)	26,7 ± 3,0	0,612 ^a
EF LK (%)	29,1 (24,0–32,0)	28,8 ± 3,4	29,0 (26,0–35,0)	29,2 ± 3,3	0,827 ^a

95% CI – 95% interval spolehlivosti; bez TES – skupina pacientů bez intervence TES; BMI – index tělesné hmotnosti; EF LK – ejekční frakce levé komory; TES – trénink expiračního svalstva.

^a Mannův-Whitneyho test pro porovnání parametrů mezi skupinami.

Tabulka 4 – Okluzní tlaky, obvod hrudníku a modifikovaná škála dušnosti Medical Research Council

	TES (N = 13)			Bez TES (N = 13)			
	Medián před TES (95% CI)	Medián po TES (95% CI)	*p	Medián před zahájením studie (95% CI)	Medián po deseti týdnech (95% CI)	*p	**p
PE _{MAX}	7,48 (4,73–10,35)	9,09 (8,12–11,99)		7,85 (7,25–13,80)	7,71 (4,23–11,18)	0,045	0,002
PI _{MAX}	4,95 (3,89–7,86)	7,35 (5,25–8,72)		7,00 (4,15–9,00)	6,08 (4,95–8,15)	0,107	0,003
Úroveň mesosternale (cm)	4 (2,5–5)	4,5 (3,5–6)	0,001	3,0 (3–4,5)	2,8 (2–3,5)	0,125	0,001
Úroveň xiphosternale (cm)	3,0 (1,5–4,0)	4,0 (2,0–4,5)	0,007	2,3 (1,5–3,5)	2,0 (1,5–3)	0,188	0,003
mMRC	2 (1–2)	1 (0–2)	0,002	2 (1–3)	2 (1–3)	0,625	0,003

95% CI – 95% interval spolehlivosti; bez TES – skupina pacientů bez intervence TES; mMRC – modified Medical Research Council; PE_{MAX} – maximální expirační okluzní ústní tlak; PI_{MAX} – maximální inspirační okluzní ústní tlak; *p-hodnota párového testu (Wilcoxonův rank sum test) pro porovnání parametrů před intervencí a po intervenci; ** p-hodnota Mannova-Whitneyho testu pro porovnání parametrů mezi skupinami; TES – trénink expiračního svalstva.

uhlíčitého (CO₂) vede ke stimulaci chemoreceptorů, což u těchto pacientů navozuje tachypnoi, zvyšuje dechový objem a celkově stimuluje inspirium s nadměrným zapojením akcesorních nádechových svalů.^{13–15} Takový dechový vzorec potom považujeme za výrazně neefektivní. Vycházím z předpokladu, že trénink výdechových svalů je pro pacienty s CHSS přínosnější než trénink nádechových z hlediska náročnosti, neboť nádech je výrazně aktivní děj, při kterém dochází k překonání elastických sil měkkých tkání a svalů v oblasti hrudníku. U výdechu se tyto síly snižují, čímž je pro nemocné s CHSS méně výkon-

nostně náročný, a můžeme tak dosáhnout normalizace dechové frekvence a snížení nároků na dechovou práci. Pro nemocné s CHSS představuje neefektivní expirium výrazný problém, protože nedokážou sami toto svalstvo cíleně a efektivně aktivovat. Předpokládáme, že hlavní příčinou tohoto dysfunkčního dechového chování je zajištění ventilace na úkor optimálního funkčního zapojení dechových svalů. Trénink výdechových svalů vede k jejich významné aktivaci, což způsobuje cíleně stimulaci motorických center mozkové kůry s cílem podpořit jejich efektivní aktivitu při dýchání. Při expiriu do respirační

pomůcky dochází k výraznějšímu vyprázdnění alveol od veškerého retinovaného CO_2 , tomuto ději napomáhá také otevření kolaterálních cest, díky čemuž nemocný již nepotřebuje tak objemově velké inspirium k pokrytí svých aktuálních respiračních nároků. Navíc zvýšením nádechové kapacity je bránice schopna svým oploštěním a následnou relaxací odstranit z těla více CO_2 , a zvýšit tak celkové okysličení.¹⁶ Při expiriu proti odporu dochází také k udržování tlaku v dýchacích cestách – pozitivní výdechový tlak (positive expiratory pressure, PEP), jenž zajišťuje otevřené alveoly potřebné k facilitaci inspiria. Mezi naše hlavní teorie pro upřednostnění TES patří především posílení auxiliárních expiračních svalů, potlačení patologického mechanismu svalové myopatie, ale také vliv na změnu stereotypu dýchání přímo v centrální nervové soustavě (CNS).

Trénink výdechových svalů zvyšuje PE_{MAX} s potenciálním zvýšením parametrů plicních funkcí, adaptaci na zátěž a fyzickou výkonnost, která vyžaduje adekvátní výdechový tlak. Nejčastěji uváděným výsledkem tréninku výdechových svalů ve vybraných studiích u jiných diagnóz je signifikantní vzestup parametru PE_{MAX} , což je ukazatel síly výdechových svalů. Některé studie uvádějí snížení percepce dušnosti po tréninku výdechových svalů u zdravých probandů a nemocných s CHOPN během pohybových aktivit a prodloužení vzdálenosti chůze za časovou jednotku u nemocných s CHOPN.^{17–19} V naší studii jsme chtěli poukázat na efektivitu tréninku výdechových svalů u nemocných s CHSS, který před tréninkem vykazoval sníženou toleranci k zátěži, dušnost a snížení parametru PE_{MAX} včetně plicních funkcí. Po tréninku se zvyšuje parametr PE_{MAX} , což bylo potvrzeno v pilotní studii kolektivu Cahalin a spol. (2001), i když, jak již bylo řečeno dříve, tato studie využívala kombinaci inspiračních a expiračních trenažérů.²⁰ Laciuga a spol. ve své studii zjistili, že bezprostřední efekt krátkodobého tréninku proti vysokému výdechovému odporu nemá signifikantní vliv na kardiorespirační ukazatele, jako je krevní tlak (TK), srdeční frekvence (SF) či saturace krve kyslíkem (SpO_2) a nevyžaduje významné fyzické a respirační úsilí u zdravých jedinců.²¹ V tréninku jsme aplikovali zátěž nízké intenzity 5–20 cm H_2O , protože nadměrný výdechový odpor může vést k významné respirační dysfunkci, fyzické únavě a zhoršení příznaků CHSS, například dušnosti, arytmií, snížení dechového objemu s nárůstem dechové frekvence (tzv. rapid shallow breathing).²²

Diskuse k maximálním okluzním ústním tlakům

Při vstupním vyšetření byla u skupiny pacientů s TES zjištěna snížená hodnota PI_{MAX} . Po desetitýdenním tréninku došlo k jejímu nárůstu, přičemž hodnota 7,84 kPa představuje u mužů ve věku 20–54 let dolní mez normality. Vstupní hodnoty PE_{MAX} byly u obou skupin snížené, přičemž dolní mez normality je 14,61 kPa.²³ Po tréninku došlo u skupiny pacientů s TES k vzestupu PE_{MAX} u skupiny pacientů bez TES k poklesu PE_{MAX} . Zde bychom mohli předpokládat, že u pacientů s $\geq$ NYHA III TES může pozitivně ovlivnit sílu expiračních svalů, a tím zefektivnit sílu nádechových svalů, plicních parametrů. Tento předpoklad je potřebné podpořit studií na větším počtu pacientů. V souvislosti se zvýšením síly respiračního svalstva ve vztahu k subjektivnímu zlepšení vnímání dušnosti můžeme tedy říct, že pacienti

jsou při stejných denních aktivitách méně dušní a jejich tolerance zátěže je tedy vyšší.

Dvě studie autorů Junior a spol. a Peel a spol. potvrdily signifikantní pokles hodnoty PE_{MAX} u pacientů s CHSS ve třídě III dle NYHA.^{24,25}

Diskuse k dechovému vzorci a „ventilatory drive“

TES pravděpodobně vytváří zvýšený dechový objem (VT) se snížením dechové frekvence a minutové ventilace (VE). Pokles VE zlepšuje percepci dušnosti. Předpokládáme, že ventilace s nízkým objemem plic zlepšuje sílu nádechových svalů prodloužením délky jejich sarkomer, což harmonizuje vztah mezi tzv. respiratory drive a efektorovou odpovědí dechových svalů.²⁶ Další hypotézou v případě neprokázaní zlepšení ventilačních a silových parametrů je insuficientní adaptabilita k tréninku.^{27,28} Měření tlakové časového indexu (Tension Time index – T_{TMUS}) odhaduje globální funkci inspiračních svalů a energetické nároky na dýchání za podmínek daného měření. Vyjadřuje se jako průměrný tlak nutný k nadechnutí příslušného dechového objemu vztažený k maximálnímu nádechovému tlaku a vynásobený dechovým vzorcem, který vyjadřuje dobu, po kterou je svalová kontrakce prováděna. U obou skupin pacientů byly hodnoty při vstupním a výstupním měření v normě, což nenasvědčuje únavě nádechových svalů. Hodnota $\text{T}_{\text{TMUS}} < 0,1$ je považována za fyziologickou, hodnota $> 0,35$ svědčí pro ventilační insuficienci.²⁹

Diskuse k rozvíjení hrudníku a míře dušnosti

U skupiny pacientů bez TES byly zjištěny snížené obvody hrudníku v úrovních mesosternale a xiphosternale. Při výstupním měření došlo k významnému snížení rozvoje u obou sledovaných obvodů. Toto snížení si můžeme vysvětlit například dysfunkcí dechových svalů, kdy vlivem snížení parametrů PI_{MAX} a PE_{MAX} nebyli pacienti schopni dostatečně aktivovat nádechové a výdechové svaly.

U skupiny pacientů s TES tyto parametry nebyly významně snížené, ale na konci tréninku došlo ke zlepšení rozvíjení v obou zmíněných úrovních. Zde předpokládáme, že toto zlepšení pozitivně koreluje se zlepšením parametrů plicních funkcí a maximální síly dechových svalů. V dostupné literatuře jsme nenalezli žádnou studii, která by hodnotila rozvíjení hrudníku u nemocných se srdečním selháním.

Bennett a Wood uvádějí abnormální hodnotu pro rozvíjení hrudníku ve výšce čtvrtého mezižebří jako hodnotu nižší než 2,5 cm u dospělých osob.³⁰

Tuto stanovenou hodnotu ale následné studie prokazují jako ne zcela přesnou, neboť rozvíjení hrudníku u zdravých osob je závislé na dalších faktorech – např. věku, pohlaví, výšce, hmotnosti, somatotypu.^{31,32} Snížené rozvíjení hrudníku je často spojeno i s výskytem svalových dysbalancí zejména v oblasti horní hrudní apertury a s oslabením svalů břišních a s restrikcí fascií hrudníku. Význam pro rozvíjení hrudníku bude mít i síla nádechových a výdechových svalů, pomocí kterých je možno provést maximální nádech a výdech, během kterých se rozvíjení hrudníku hodnotí. Nedílnou složkou terapie by měl být trénink dýchacích svalů u těch nemocných, u kterých je zjištěna snížená svalová síla dýchacích svalů.³³

U skupiny pacientů s TES došlo ke zlepšení subjektivního vnímání dušnosti, naopak u skupiny pacientů bez

TES zůstalo subjektivní vnímání dušnosti na stejné úrovni. Všechny naměřené rozdíly mezi obvody hrudníku i subjektivním vnímáním dušnosti mezi skupinami jsou silně statisticky signifikantní. Lze se tedy domnívat, že TES má pozitivní vliv na efektivitu ventilace u nemocných s CHSS zastoupenou parametrem poměr minutové ventilace a výdeje oxidu uhličitého (VE/VCO_2 slope).

Diskuse k tréninkovému programu

Dýchání s námi využívanou expirační pomůckou se zátěží v rozsahu 5–20 cm H_2O vytváří v dýchacích cestách zvýšený intraluminální tlak, čímž zvyšuje transpulmonální tlak. Vyšší intraluminální tlak v dýchacích cestách posune „equal pressure point“ do kladných hodnot, čímž zamezuje dynamickému kolapsu dýchacích cest během výdechu.³⁴ Účinek TES u pacientů s CHSS byl prokázán ve dvou studiích, kdy šlo o kombinaci tréninku nádechového i výdechového dechového svalstva. V jedné studii prováděli pacienti 12týdenní TES s frekvencí pětikrát týdně 30–40 minut se zátěží 5–15 % PE_{MAX} . V této studii došlo k vzestupu parametrů PI_{MAX} , PE_{MAX} , vytrvalosti nádechových svalů.²⁰ Tytéž parametry byly zvýšené u skupiny pacientů s TES, kdy zátěž na expiračním trenažéru byla v rozmezí 7–28 % PE_{MAX} s postupným zvyšováním zátěže každých 14 dní. Poslední měsíc tréninku byla zátěž na 28 % PE_{MAX} s postupným zvýšením počtu výdechů (rozmezí 60–140 výdechů/den). Ve druhé studii byl proveden 12týdenní kombinovaný trénink (dechová cvičení, trénink na principu normokapnické hyperpnoe a TES). Frekvence tréninku byla třikrát týdně, v celkové době trvání 45 minut/den. TES byl prováděn v počtu deset výdechů s délkou deset sekund během výdechu s vloženými 15sekundovými pauzami v počtu deset sérií.¹¹ Došlo ke zlepšení hodnot PI_{MAX} , PE_{MAX} , vytrvalosti nádechových svalů, dušnosti a VE. TES je velmi málo studován, a proto i náš kolektiv začal pracovat na jeho zakomponování do celkového tréninkového programu u nemocných s CHSS, neboť bylo prokázáno, že CHSS je doprovázeno signifikantním poklesem síly výdechových svalů.

Hlavním přínosem tohoto tréninkového programu je jeho využitelnost v domácím prostředí, přičemž není nezbytné časté docházení pacientů do zdravotnického zařízení. Již v současné době se nám nabízejí nové možnosti dálkového monitorování pacientů formou telerehabilitace, které jsou v době celosvětové pandemie COVID-19 vítaným nástrojem.^{35,36}

Limity studie

Hlavním limitem studie je absence randomizace. Pacienti byli zařazováni do skupin konsekutivně a také dle ochoty respirační trénink aktivně provádět. Malé skupiny pacientů jsou v podobných studiích časté, je to dáno tím, že rozdíly hodnot ústních tlaků jsou i přes tento limit vysoce statisticky signifikantní.

Závěr

Slabost respiračního svalstva můžeme považovat za známku patofyziologického procesu, jež je způsobena celou

řadou mechanismů. Výsledkem je tedy limitující dušnost multifaktoriálního charakteru, kterou můžeme pozitivně ovlivnit cílenou respirační fyzioterapií. Naše práce ukázala úzkou provázanost kardiovaskulárního a respiračního systému spolu s důležitostí okluzních tlaků jako samostatných rizikových faktorů zhoršení srdečního selhání. Relativní dostupnost, nízká finanční náročnost a vysoká efektivita by mohly být hlavní argumenty pro zařazení tréninku TES do běžné klinické praxe u pacientů s CHSS.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů.

Financování

Projekt byl podpořen projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705, grantem NIG 3/14 Fakultní nemocnice Brno, 2014.

Literatura

1. 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.
2. Piepoli MF. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. *Neth Heart J* 2013;21:85–90.
3. Haehling S, Steinbeck L, Doehner W, et al. Muscle wasting in heart failure: An overview. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2257–2265.
4. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, et al. Inspiratory work capacity is more severely depressed than inspiratory muscle strength, in patients with heart failure: Novel applications for inspiratory muscle training. *Int J Cardiol* 2016;221:622–626.
5. Cahalin LP, Arena RA. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:149–172.
6. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001;103:2153–2158.
7. Daganou M, Dimopoulou I, Alivizatos PA, Tzelepis GE. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999;81:618–620.
8. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail* 2008;14:695–702.
9. De Turk W, Cahalin LP. Cardiovascular and pulmonary physical therapy. USA: McGraw Hill Professional; 2018.
10. Kakizaki F, Yamazaki T, Suzuki H, et al. Preliminary report on the effects of respiratory muscle stretch gymnastics on chest wall mobility in patients with chronic obstructive disease. *Respir Care* 1999;44:409–414.
11. Mancini DM, Henson D, La Manca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320–329.
12. Cahalin L, Wagenaar R, Dec GW, et al. Endurance training in heart failure – a pilot study of the effects of cycle versus ventilatory muscle training. *Circulation* 2001;104:II-453.
13. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanism. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:261–267.
14. Stein R, Chiappa GR, Guths H, et al. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:392–395.
15. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, et al. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;17:31–35.

16. Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. *Thorax* 1995;50:366–370.
17. Maltais F, Reissman H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1027–1033.
18. Kyroussis D, Polkey MI, Hamnegard CH, et al. Respiratory muscle activity in patients with COPD walking to exhaustion with and without pressure support. *Eur Respir J* 2000;15:649–655.
19. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935–940.
20. Cahalin L, Wagenaar R, Dec GW, et al. Endurance training in heart failure – a pilot study of the effects of cycle versus ventilatory muscle training. *Circulation* 2001;104:II-453.
21. Laciuga H, Rosenbek JC, Davenport PW, et al. Functional outcomes associated with expiratory muscle strength training: Narrative review. *J Rehabil Res Dev* 2014;51:535–546.
22. Piepoli MF, Coats AJ. The skeletal muscle hypothesis in heart failure revised. *Eur Heart J* 2013;34:486–488.
23. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696–702.
24. Junior LAF. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:32–36.
25. Peel C. The cardiopulmonary system and movements dysfunction. *Phys Ther* 1996;76:449–455.
26. Janssens L, Brumagne S, McConnell AK et al. The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: A systematic review. *Resp Med* 2013;107:331–361.
27. Chlumský J. Plicní funkce pro klinickou praxi. Praha, Czechia: Maxdorf; 2014.
28. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:542–549.
29. Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, et al. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prec Cardiol* 2018;25:1691–1701.
30. Bennett PH, Wood PH. Population studies of the rheumatic diseases. *Excerpta medica foundation* 1968:459.
31. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis* 1972;31:1–8.
32. LaPier TK, Cook A, Droegge, et al. Intertester and intratester reliability of chest excursion measurements in subjects without impairment. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal* 2000;11:94–98.
33. Neumannová K. Asthma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc – možnosti komplexní léčby z pohledu fyzioterapeuta. Praha, Czechia: Mladá Fronta; 2012.
34. Martin DA, Davenport PW. Extrinsic Threshold PEEP Reduces Postexercise Dyspnea in COPD Patients: A Placebo-controlled, Double-blind Cross-over Study. *Cardiopulm Phys Ther J* 2011;22:5–9.
35. Batalik L, Filakova K, Batalikova K, et al. Remotely monitored telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin Cases* 2020;8:1818–1831.
36. Formiga M, Dosbaba F, Hartman M, et al. Novel versus Traditional Inspiratory Muscle Training Regimens as Home-Based, Stand-Alone Therapies in COPD: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2147–2155.

TERAPEUTICKÉ INDIKACE A INDIKAČNÍ OMEZENÍ ÚHRADY PŘÍPRAVKU REPATHA

Terapeutické indikace¹

Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie

Přípravek Repatha je indikován u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako přídavek k dietě:

- v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo,
- v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Přípravek Repatha je indikován u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií v kombinaci s dalšími hypolipidemiky.

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

Přípravek Repatha je indikován u dospělých pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění) ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C jako přídavek ke korekci dalších rizikových faktorů: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

Indikační omezení úhrady²

Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná **pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění**, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována. Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jakéhokoli statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, první zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespokupaci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.



Repatha®
(evolokumab)

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU REPATHA

Název léčivého přípravku: Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolokumabum 140 mg v 1 ml roztoku. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick). **Terapeutické indikace:** Primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšená dyslipidemie u dospělých jako přídavek k dietě, a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie** v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. **Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění** u dospělých ke snížení kardiovaskulárního rizika, a to 1. v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich, nebo 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. **Dávkování a způsob podání:** Podává se subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých/ Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých:** Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších:** Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Má se přehledně zaznamenat název podaného léčivého přípravku a číslo šarže. **Porucha funkce jater:** Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a evolokumab se má používat s opatrností. **Suchý přírodní kaučuk:** Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a evolokumabu není nutná úprava dávky statinu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. V těhotenství lze použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení novorozence/kojení nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při podávání doporučených dávek jsou nasopharyngitis (7,4 %), infekce horních cest dýchacích (4,6 %), bolest zad (4,4 %), artralgie (3,9 %), chřipka (3,2 %) a reakce v místě vpichu injekce (2,2 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1016/003. **Datum revize textu:** 29. října 2020.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií.

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

1. SPC Repatha říjen 2020

2. SÚKL: Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Repatha 140MG INJ SOL 2X1ML, správný řízení sp. zn. SÚKL29290/2019, č. jedn. sukl4530/2021 ze dne 7. 1. 2021.

SC-CZ-AMG145-00608

Amgen s.r.o., Klimentůvská 46, 11002 Praha 1, Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

AMGEN®



Retrospektivní analýza zásahů Zdravotnické záchranné služby hl. m. Prahy u pacientů s akutním koronárním syndromem

(Retrospective analysis of interventions of the Prague Emergency Medical Services in patients with acute coronary syndrome)

David Peřan^{a,b,c}, David Doubek^a, Roman Sýkora^{d,e}, Jaroslav Pekara^{a,c}, Petr Kolouch^{a,f,g}

^a Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy, Praha

^b Kabinet veřejného zdravotnictví, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

^c Vysoká škola zdravotnická, o. p. s., Praha

^d Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^e Zdravotnická záchranná služba Karlovarského kraje, Karlovy Vary

^f Oddělení urgentního příjmu dospělých, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^g Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 10. 2020

Přijat: 17. 11. 2020

Dostupný online: 26. 1. 2021

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

Akutní koronární syndrom

Čas

Léčba

Přednemocniční péče

SOUHRN

Cíl: Primárním cílem studie je porovnat časové parametry výjezdů k akutním koronárním syndromům (AKS), resp. akutnímu infarktu myokardu (AIM) a vedlejším cílem zhodnotit poskytovanou terapii při využití různých výjezdových skupin.

Metodika: Retrospektivní analýza dat záznamů o výjezdu k pacientům s primární nebo sekundární diagnózou spadající do skupiny akutní koronární syndrom za období 1. ledna 2018 až 31. prosince 2019, přičemž sledovanou podskupinou byla diagnóza akutní infarkt myokardu. Výjezdy byly rozděleny do tří skupin podle zasahující výjezdové skupiny na místě: rychlá zdravotnická pomoc (RZP), zásah RZP a lékaře ve výjezdové skupině rendez-vous (RV) a zásah výjezdové skupiny se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu (UM). Sledovanými parametry byly: (1) čas strávený na místě zásahu; (2) čas od kontaktu s pacientem do příjezdu k cílovému poskytovateli akutní lůžkové péče (CPALP) a (3) podané léky – kyselina acetylsalicylová a heparin.

Výsledky: Časové parametry byly hodnoceny ve skupině 2 080 výjezdů k AKS, z nichž 945 bylo výjezdů k AIM. U AKS obecně byla průměrná doba ošetřování akutního koronárního syndromu na místě zásahu nejkratší u výjezdových skupin RZP ($23,0 \pm 10,9$ minuty) oproti RV ($25,8 \pm 13,1$ minuty) a UM ($24,5 \pm 8,0$ minuty) (ANOVA, $p < 0,05$). Nejdelší časy od kontaktu po předání v CPALP byly dosahovány u RV ($35,3 \pm 15,4$ minuty) oproti RZP ($33,1 \pm 12,7$ minuty) a UM ($32,7 \pm 8,7$ minuty) (ANOVA, $p < 0,05$).

Závěr: Výjezdové skupiny RZP jsou z hlediska času efektivním nástrojem k ošetření pacientů s AKS obecně. V případě diagnózy AIM vede využití výjezdových skupin UM v porovnání s RZP k četnějšímu podání vhodné medikace, a jeví se tak jako vhodná alternativa k použití RV.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The primary aim of the study is to compare the time parameters of cases of acute coronary syndromes (ACS), resp. acute myocardial infarction (AMI) and the secondary objective is to evaluate the therapy provided using different teams of emergency medical services (EMS).

Methodology: Retrospective analysis of data of medical records for patients with a primary or secondary diagnosis belonging to the group of ACS for the period from 1 January 2018 to 31 December 2019, the observed subgroup is the diagnosis of AMI. The calls were divided into three groups according to the EMS team: paramedics' team (RZP), RZP team and physician in the rendezvous system (RV) and team with advanced care paramedic (UM). The parameters monitored were: (1) the time spent at the site of call; (2) the time from contact to arrival at the hospital, and (3) the drugs administered – acetylsalicylic acid and heparin.

Keywords:

Acute coronary syndrome
Acute myocardial infarction
Pre-hospital care
Time
Treatment

Results: The time parameters were evaluated in a group of 2080 calls to the ACS, of which were 945 calls to the AMI. In ACS in general, the average time of treatment of acute coronary syndrome at the site of call was the shortest in the RZP (23.0 ± 10.9 minutes) team compared to RV (25.8 ± 13.1 minutes) and UM (24.5 ± 8.0 minutes) (ANOVA, $p < 0.05$). The longest times from contact to reach the hospital were achieved in RV (35.3 ± 15.4 minutes) compared to RZP (33.1 ± 12.7 minutes) and UM (32.7 ± 8.7 minutes) (ANOVA, $p < 0.05$). **Conclusion:** Generally, RZP teams are an effective tool for the treatment of patients with ACS. The use of UM team leads to more frequent administration of appropriate medication in comparison with RZP in the case of diagnosis of AMI thus the use of UM team seems to be an effective alternative to RV teams.

Úvod

Dle statistiky Asociace zdravotnických záchranných služeb ČR za rok 2018 a 2019 ošetřily výjezdové skupiny v celé České republice 37 629 pacientů s akutním infarktem myokardu (v roce 2018 – 19 506, v roce 2019 – 18 123).^{1,2} Česká republika patří mezi země s velmi dobrou úrovní péče o pacienty s akutním infarktem myokardu (AIM) a sledování kvalitativních parametrů v této oblasti je pro další rozvoj přednemocniční péče zásadní.

Hodnocení parametrů výjezdů s diagnózou akutního koronárního syndromu (AKS) včetně akutního infarktu myokardu (AIM) je základním sledovaným indikátorem kvality poskytované přednemocniční neodkladné péče (PNP) s dopadem na další výsledky u pacientů. Od roku 2018 jsou na Zdravotnické záchranné službě hl. m. Prahy (ZZS HMP) využíváni záchranáři nového specializačního vzdělávacího programu „Zdravotnický záchranář pro urgentní medicínu“ ve dvou samostatných výjezdových skupinách.^{3,4} Primárním cílem studie je porovnat časové parametry výjezdů k AKS a AIM a vedlejším cílem zhodnotit poskytovanou terapii při využití různých výjezdových skupin.

Materiál a metodika

Byla provedena retrospektivní analýza dat záznamů o výjezdu k pacientům s primární nebo sekundární diagnózou spadající do skupiny akutní koronární syndrom (dle Mezinárodní klasifikace nemocí I20–I24) za období 1. ledna 2018 až 31. prosince 2019 z programu Reportér elektronické zdravotnické dokumentace ZZS HMP. Ze souboru byly vyloučeny případy resuscitace, jejichž kvalitativní indikátory jsou sledovány zvlášť. Sledovanou podskupinou byla diagnóza akutní infarkt myokardu (I20–I21). Výjezdy k AKS, resp. AIM, byly rozděleny do tří skupin podle zasahujících výjezdových skupin na místě: samostatně zasahující rychlá zdravotnická pomoc (RZP), společný zásah RZP a lékaře ve výjezdové skupině rendez-vous (RV) a zásah samostatné výjezdové skupiny se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu (UM).

Sledovanými parametry byly: (1) čas strávený na místě zásahu, který byl odečten z elektronické zdravotnické dokumentace ze záznamu statusů výjezdu „na místě“ a „transport pacienta“; (2) čas od kontaktu s pacientem do příjezdu k cílovému poskytovateli akutní lůžkové péče (CPALP), který byl odečten z elektronické zdravotnické dokumentace ze záznamu statusů výjezdu „na místě“ a „příjezd k CPALP“; (3) podané léky – kyselina acetylsali-

cylová a heparin, byly vyhledávány u sledovaných výjezdů na záznamech o výjezdu v rámci elektronické zdravotnické dokumentace.

Dále z hodnocení časových parametrů byly „per case“ analýzou vyloučeny výjezdy, u kterých byly jednoznačné chyby v dokumentaci ve smyslu označení časů statusů dojezdu na místo, transportu nemocného či příjezdu k CPALP. Celkem tak bylo časové sledování nehodnotitelné u 565 případů (z 2 645 případů AKS), z nichž bylo 41 případů AIM, tyto případy byly nejčastěji způsobeny lidskou chybou v označení statusu „transport“ nebo „příjezd“, například až po předání pacienta, kdy následně vznikly nereálné časové intervaly. Na nehodnotitelných případech se proporčně podílely výjezdy ve skupině RZP i RV, naopak ve skupině UM nebyly žádné výjezdy vyřazeny z hodnocení. Stran podání medikace nebyl v podskupině AIM vyřazen z hodnocení žádný výjezd kvůli nedostačitému záznamu terapie.

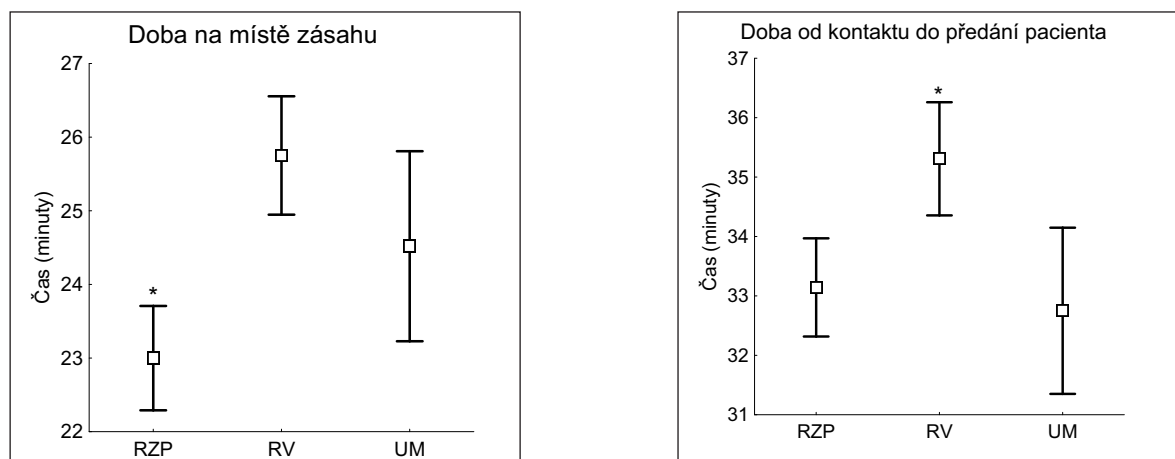
Statistické zhodnocení bylo provedeno statistickým softwarem Statistica CZ 7.0 (StatSoft ČR, s.r.o., Praha, Česká republika), časy byly převedeny na minuty s desetinnými čísly. Pro testování normálního rozložení dat byl použit Kolmogorovův–Smirnovův test a následně byla použita jednofaktorová ANOVA. Data jsou prezentována jako průměr a směrodatná odchylka. Četnost léčby je prezentována jako počty a procenta.

Výsledky

Výjezdové skupiny ZZS HMP zasahovaly za sledované období celkem u 2 645 případů spadajících do skupiny AKS, z čehož bylo 986 pacientů s diagnózou AIM. Výjezdové skupiny RZP zasahovaly samostatně u AKS, resp. u AIM, v 35 % ($n = 932$), resp. 25 % ($n = 243$) případů, RV bylo využito u 59 % ($n = 1 563$), resp. 67 % ($n = 658$) případů a výjezdová skupina UM zasahovala samostatně u 6 % ($n = 151$), resp. 8 % ($n = 83$) případů.

Časové parametry

Časové parametry byly hodnoceny dle dostupné dokumentace po vyřazení chybných dat ve skupině 2 080 výjezdů k AKS, z nichž 945 představovaly výjezdy k AIM. U AKS obecně byla průměrná doba ošetřování akutního koronárního syndromu na místě zásahu nejkratší u výjezdových skupin RZP ($23,0 \pm 10,9$ minuty) oproti RV ($25,8 \pm 13,1$ minuty) a UM ($24,5 \pm 8,0$ minuty) (ANOVA, $p < 0,05$). Nejdelší časy od kontaktu s pacientem po předání v CPALP byly dosahovány u RV ($35,3 \pm 15,4$ minuty) oproti RZP ($33,1 \pm 12,7$ minuty) a UM ($32,7 \pm 8,7$ minuty) (ANOVA, $p < 0,05$) (obr. 1). U podskupiny výjezdů k AIM nebyly odhaleny mezi sledovanými skupinami rozdíly ani v době



Obr. 1 – Akutní koronární syndrom. Data jsou prezentována v grafu jako průměr (dlouhá čára) $\pm$ 95% interval spolehlivosti (svorky), * značí $p < 0,05$. RV – výjezdová skupina rendez-vous; RZP – rychlá zdravotnická pomoc; UM – výjezdová skupina se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu.

Tabulka 1 – Doba ošetření akutního infarktu myokardu

	RZP n = 238	RV n = 624	UM n = 83	p
Čas na místě (min)	22,8 (10,6)	24,2 (12,1)	24,4 (4,5)	NS
Čas od kontaktu do předání (min)	31,4 (12,1)	33,6 (14,6)	32,7 (9,1)	NS

NS – nevýznamné; RV – výjezdová skupina rendez-vous; RZP – rychlá zdravotnická pomoc; UM – výjezdová skupina se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu.

Data jsou prezentována jako průměr a směrodatná odchylka.

ošetřování na místě, ani v délce doby od kontaktu po předání pacienta do CPALP (tabulka 1).

Léčba pacientů s AIM

Léčbu u pacientů s akutním infarktem myokardu u všech 986 pacientů různými typy výjezdových skupin shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2 – Léčba pacientů s AIM dle výjezdových skupin

	RZP (n = 243)	RV (n = 658)	UM (n = 83)
Kyselina acetylsalicylová	16 (7 %)	554 (84 %)	51 (61 %)
Heparin	7 (3 %)	566 (86 %)	40 (48 %)

RV – výjezdová skupina rendez-vous; RZP – rychlá zdravotnická pomoc; UM – výjezdová skupina se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu.

Léčba pacientů s AIM dle výjezdových skupin. Data jsou prezentována jako počet (procento) pacientů, kteří obdrželi léčbu.

Diskuse

Výsledky této retrospektivní analýzy ukazují, že nejkratší čas na místě zásahu u pacientů s AKS tráví výjezdové skupiny rychlé zdravotnické pomoci a nejdelší čas od kontaktu s pacientem do předání k cílovému poskytovateli akutní lůžkové péče mají výjezdy využívající lékaře v rendez-vous systému. Současně se jedná o první studii, která popisuje činnost výjezdové skupiny se záchranářem s no-

vým typem kvalifikace, tzn. se zdravotnickým záchranářem pro urgentní medicínu.

Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) pro revaskularizaci myokardu z roku 2018 stanovují jako preferovanou strategii pro řešení akutního infarktu myokardu s elevací úseku ST primární perkutánní koronární intervenci (PCI) při provedení do 120 minut od kontaktu s pacientem.⁵ Výjezdy k AKS za sledované období splňují čas od kontaktu s pacientem do příjezdu k CPALP do 60 minut – tzv. zlaté hodiny. To je způsobeno dobrým pokrytím hlavního města výjezdovými skupinami a také počtem PCI center v Praze. Přesto byly zjištěny rozdíly mezi jednotlivými výjezdovými skupinami. Jedno z možných vysvětlení tohoto výsledku nabízí tabulka 2, kde jsou vidět rozdíly v léčbě. Skupiny RZP kvůli limitovaným kompetencím zdravotnického záchranáře k terapii⁶ a limitované výbavě farmaky provádějí léčbu méně než skupiny RV, kdy je na místě lékař. Provedení léčby je vázáno na důkladné vyšetření a zajištění pacienta, což může přidat několik minut k času na místě.

Hlavním kritériem pro výběr události k analýze bylo stanovení diagnózy spadající do skupiny akutní koronární syndrom dle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) – tedy MKN I20–I24. Podskupinu tvoří pacienti s diagnózou AIM (MKN I20 a I21) a klinicky by diagnóza AIM měla odpovídat univerzální definici infarktu myokardu (pro přednemocniční péči jsou relevantní tyto body: příznaky myokardiální ischemie, nové ischemické změny na EKG, vývoj patologických kmitů Q).⁷ Data jsou v případě retrospektivní analýzy vždy zatížena lidskou chybou při dia-

gnostice nebo zaznamenání diagnózy do zdravotnické dokumentace.

Zajímavým poznatkem týkajícím se výjezdových skupin UM byla nejlepší konzistence dat a to, že žádné výjezdy nebylo třeba vyřazovat z hodnocení díky spolehlivosti známých statusů.

Výjezdové skupiny UM také provádějí léčbu AIM častěji než skupiny RZP. Vyšší výskyt léčby může být dán vyššími kompetencemi a zkušenostmi zdravotnických záchranářů pro urgentní medicínu, ale důležitý je faktor výbavy vozidel RZP potřebnými léky – léky pro léčbu AIM jsou do výbavy vozidel RZP zaváděny postupně až v posledních letech, což ovlivňuje také tuto analýzu. Investice do specializačního vzdělání zdravotnických záchranářů tak pravděpodobně přináší výsledky, protože výjezdové skupiny UM léky k dispozici mají a díky kompetencím je také využívají.

Bohužel nelze vyloučit, že tato analýza nepostihla celý počet výjezdů k AKS či AIM, zejména pokud nebyly výjezdovými skupinami zaznamenány diagnózy I20–I24, ale například došlo k záznamu diagnóz symptomů například dušnosti, prekordiální bolesti a dalších. Nicméně počet výjezdů s těmito diagnózami je řádově vyšší a jejich „per case“ retrospektivní analýza nebyla provedena.

Výsledky této studie přináší několik dalších otázek. Je ještě možné dále snížit čas výjezdových skupin RV? Jakými metodami lze zvýšit četnost provedení léčby výjezdovými skupinami RZP při současném zachování nízkého času od kontaktu do předání ve zdravotnickém zařízení? Povede samotné vybavení výjezdových skupin RZP potřebnými léky k jejich správnému využívání?

Závěr

Výjezdové skupiny RZP jsou efektivním nástrojem k ošetření pacientů s AKS a jejich využívání je spojeno s krátkou dobou ošetřování na místě. Nejdelší doba od kontaktu s pacientem s AKS po jeho předání nastává v případě nutnosti vyslání výjezdové skupiny RV. U pacientů s AIM nejsou při využití různých výjezdových skupin rozdíly v čase ošetřování pacienta na místě ani v dojezdu k CPALP. Využití výjezdových skupin zdravotnických záchranářů pro urgentní medicínu však vede k četnějšímu podání vhodné

medikace než při využití samostatné výjezdové skupiny RZP v případě diagnózy AIM.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

V rámci retrospektivní analýzy anonymních dat nebyl vyžádán souhlas etické komise ani informovaný souhlas. Při práci s daty byly dodrženy zásady ochrany osobních údajů.

Literatura

1. Asociace zdravotnických záchranných služeb ČR. Statistika výjezdové činnosti ZZS ČR za rok 2018 [online]. České Budějovice, 2019. Navštíveno: 27. 8. 2020. Dostupné z: <https://www.azzs.cz/dokumenty/zdravotnicke-zachranne-sluzby-v-cr-v-cislech/statistika-vyjezdove-cinnosti-zzs-cr>.
2. Asociace zdravotnických záchranných služeb ČR. Statistika výjezdové činnosti ZZS ČR za rok 2019 [online]. České Budějovice, 2020. Navštíveno: 27. 8. 2020. Dostupné z: <https://www.azzs.cz/dokumenty/zdravotnicke-zachranne-sluzby-v-cr-v-cislech/statistika-vyjezdove-cinnosti-zzs-cr>.
3. Česká republika. Nařízení vlády č. 31/2010 Sb., o oborech specializačního vzdělávání a označení odbornosti zdravotnických pracovníků se specializovanou způsobilostí. In: Sbírka zákonů, ročník 2010, částka 10.
4. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Vzdělávací program specializačního vzdělávání v oboru urgentní medicína [online]. Praha, 2016. Navštíveno: 27. 8. 2020. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/vzdelavaci-programy-specializacniho-vzdelavani-pro-nelekarske-zdravotnicke-pracovniky-dle-narizeni-vlady-c-31-2010-sb/>
5. Mates M, Němec P, Želízko M, et al. Doporučené postupy ESC/ EACTS pro revaskularizaci myokardu, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, Českou asociací intervenční kardiologie a Českou společností kardiovaskulární chirurgie ČLS JEP. Cor Vasa 2019;61:e123–e156.
6. Česká republika. Vyhláška č. 55/2011 Sb., o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků. In: Sbírka zákonů, ročník 2011, částka 20, číslo 55.
7. Rokytka R, Janota T, Pudil R, Hnátek T. Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2019;61:e106–e122.

Percutaneous coronary interventions in children with structurally normal hearts. Is there any place for stenting?

Jaouadi Abdelaziz, Jamel Ahmad, Abdallah Maroua, Messaoudi Yosra, Ibn Ezzine Bilel, Ben Halima Nejeh

Cardiology Department, Ibn El Jazzar University Hospital, Kairouan, Tunisia 3100

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 8. 2019

Revised: 21. 4. 2020

Accepted: 24. 4. 2020

Available online: 8. 2. 2021

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Angioplastika

Dětství

SOUHRN

Úvod: Akutní koronární syndromy (AKS) se sice vyskytují mnohem častěji v dospělosti než v dětství, přičemž vrozená koronární insuficience hraje významnou úlohu (zvláště po operaci, tzn. TGA po arteriálním switchi), avšak AKS u strukturně zdravého srdce souvisí častěji se systémovými poruchami a/nebo lokoregionálními anomáliemi epikardu věnčitých tepen. I když perkutánní koronární angioplastika (percutaneous coronary angioplasty, PCA) má nesmírný význam u dospělých po AKS, zvláště při implantaci stentu snižující následnou mortalitu, u dětí se nejedná o běžný výkon a vzhledem k možným komplikacím se provádí velmi zřídka u kojenců.

Pacienti a metody: V této kazuistice chceme představit tři klinické případy pacientů mladších 18 let se strukturně zdravým srdcem, kteří prodělali AKS a u nichž byla provedena perkutánní koronární angioplastika.

Cíl naší kazuistiky: V naší práci chceme popsat náročnou diagnostiku a řešení AKS ve výše uvedené specifické populaci i účinnost koronární angioplastiky s předpokládanými komplikacemi a probrat postavení implantace stentu jako léčebné možnosti.

Výsledky: U tří pacientů po AKS s elevací úseku ST ve věku 4, 10 a 12 let byla provedena perkutánní koronární intervence. V jednom případě byla za etiologický faktor označena Kawasakiho choroba a ve dvou případech familiární hypercholesterolemie.

Koronarografické vyšetření prokázalo ve všech případech významnou stenózu levých věnčitých tepen.

Ve dvou případech byla úspěšně provedena angioplastika s implantací stentu a v jednom případě balonková angioplastika.

Během sledování těchto pacientů nebyly prokázány žádné recidivy ani komplikace v souvislosti s PCA.

Závěr: Koronární angioplastika může představovat schůdnou strategii u kojenců a dětí s ucpanými tepnami nebo dysfunkcí levé komory srdeční i alternativu chirurgické revaskularizace a transplantace srdce před dosažením vyššího věku; nicméně vzhledem k vyššímu riziku v souvislosti s PCA a obtížné srdeční katetrizaci zůstává tématem, u něhož dosud nebylo dosaženo jednotného názoru.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndromes (ACS) are far more common in adulthood than in childhood, congenitally related coronary insufficiency occupies a convenient part (especially after surgical repair, i.e. TGA arterial switch) but ACS in structurally normal hearts are more common related to systemic disorders and/or loco-regional epicardial coronary anomalies. Although, percutaneous coronary angioplasty (PCA) is paramount in adults who have had an acute coronary syndrome especially with stent implantation reducing the consequent mortality, it's not a common option in children and extremely rare in infants considering the complications that can be incurred.

Patients and methods: We aim to report three clinical cases of structurally normal hearts in patients aged less than 18 years in this study who experienced an acute coronary syndrome and underwent a percutaneous coronary angioplasty

Aim of the case presentations: We aim to study through this work the challenging courses of the diagnosis and the management of ACS in this specific population and the efficacy of coronary angioplasty with its suspected complication as well as to discuss the place of stenting as therapeutic option.

Results: Three patients aged respectively 4, 10, and 12 years underwent percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome with ST segment elevation related to Kawasaki disease in one case and to familial hypercholesterolemia in the other cases.

Address: Jaouadi Abdelaziz, MD, Cardiology Department, Ibn El Jazzar University Hospital, Kairouan, Tunisia 3100, e-mail: abdelazizjaouadi8@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.029

Coronary angiography showed a significant stenosis in the left coronary arteries in all cases. Successful angioplasty with stent implantation was achieved in two cases and a balloon angioplasty was undergone in one case.

The follow up of these patients did not show any recurrences or complications related to the PCA.

Conclusion: Coronary angioplasty can be a viable strategy for infants and children with blocked arteries or a left ventricle dysfunction, alternative to surgical revascularization and heart transplantation when they are older, but because of the increased risk of PCA and the difficulty of heart catheterization, it remains a controversial issue.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Angioplasty

Childhood

Introduction

The diagnosis and management of myocardial ischemia and infarction in children is very challenging as electrical, biological, and echographic criterions are not well defined comparatively to adults. Moreover, acute presentations are often clinically misleading and usually in a substrate of structurally abnormal hearts in a spectrum of specific congenital heart diseases either as initiatory or after surgical repair (i.e. after TGA arterial switch surgery, ALCAPA...). In the absence of congenital heart diseases, acute coronary syndromes are usually related to systemic disorders and/or loco-regional epicardial coronary anomalies. Furthermore, reperfusion strategies are not well established as percutaneous coronary angioplasty (PCA) is not a common option in children and extremely rare in infants considering the complications that could be incurred, as thrombolysis and anti-thrombotic therapy do.

Patients and methods

We are about to report three cases of patients from the pediatric population aged respectively 4, 10, and 12 years with structurally normal hearts, hospitalized in our department after an acute coronary syndrome for which they underwent coronary angioplasty.

We aim to study through this work the challenging courses of the diagnosis and the management of ACS in this specific population and the efficacy of coronary angioplasty with its suspected complication as well as to discuss the place of stenting as therapeutic option.

Case reports

Case 1

A 10-year-old boy with no medical history born from inbreeding marriage and with a history of sudden death in two of his young brothers at the ages of 9 and 11 years old, presented to the emergency department for acute chest pain and palpitations ongoing for at least three hours.

On examination the patient had tachypnea at 33 cycle/minute without signs of serious respiratory distress and he was hemodynamically stable (BP at 110/80 mmHg). There were no signs of left or right heart failure, no abnormal cardiac or respiratory murmur. But cutaneous xanthomas were found on his elbows and knees (Fig. 1).

In a per-critic electrocardiogram (Fig. 2) revealed a sinus tachycardia at 110 beats/minute with an ST segment



Fig. 1 – About the first case, these are xanthomas in the surface of the patient's right knee.

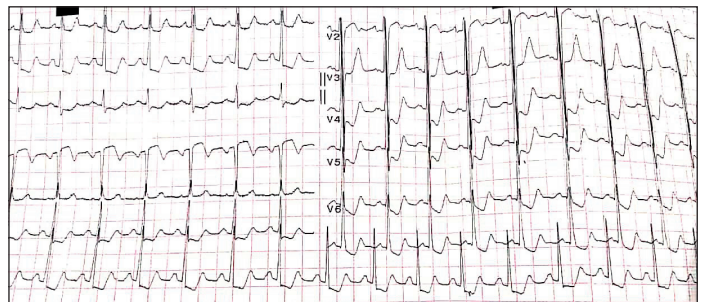


Fig. 2 – ECG of the first case.

depression in the anterior and inferior leads associated to an ST segment elevation in AVR lead. Cardiac enzymes were elevated (troponin 1700 ng/l).

The diagnosis of acute coronary syndrome was established, and the young boy was rapidly treated with loading doses of clopidogrel (300 mg), aspirin (150 mg) and 50 mg of UFH (un-fractionated heparin) followed by a progressive disappearance of his chest pain and a medium resolution of ST segment changes in the electrocardiogram. The decision was to exceed the acute course for further evaluation of the underlying situation.

After 36 hours, a CT coronary angiography was performed and had revealed a significant and long stenosis of the left main artery (LMA).

Our heart team decided to perform a percutaneous revascularization with simple balloon angioplasty and stent implantation that was done with satisfying results.

In the screening exams, LDL cholesterol level was at 12 mmol/l. The diagnosis of familial hypercholesterolemia was established based on familial history of sudden deaths, xanthomas on the clinical exam and biological

screening. Thus, the patient was treated with 10 mg of rosuvastatin in the association with diet and healthy life-style.

After 2 months of follow up, the young boy didn't show any complication (especially from PCA) and family screening is still ongoing, but LDL level persisted at high levels, so an increasing in statin doses was prescribed and he was referred to a dietitian.

Case 2

A 12-year-old boy with a family history of coronaropathy and type 1 diabetes, but full metabolic screening was not attempt for him or his family previously, presented to the emergency department for abrupt chest pain and vomiting. His heart rate was at 100 beats/min without signs of heart failure and there was no clinical evidence for low cardiac output.

The diagnosis of ACS with ST segment elevation was deduced after the electrocardiogram showed an ST segment elevation on lateral leads of 1.5 mm with a mirror image on inferior leads.

The echocardiogram revealed a severe hypokinetic lateral free wall and 50% of ejection fraction without coronary anomalies and valvular diseases. Infarct biomarkers were extremely elevated (troponin level was at 2500 ng/l).

Fibrinolysis with 30 mg of tenecteplase was attempted but failed. So, rescue percutaneous coronary intervention was performed urgently and revealed an ostial total occlusion of the circumflex artery (the left anterior descending artery and the right artery were infiltrated without significant stenosis). The decision was to undertake the occlusion for a balloon angioplasty followed by stenting with a self-expandable stent of 3 × 20 mm.

In the aftermath of the procedure the chest pain disappeared as well as the ST segment elevation. The administration of double antiplatelet therapy, betablockers, and statin as initiated in the boy.

In the follow up screening a familial hypercholesterolemia was diagnosed when a high total cholesterol (>20 mmol/l) and LDL cholesterol (between 13 and 16 mmol/l) levels in screening exams for the patient as well as his parents, brothers and paternal cousins. Genetic testing was performed and diagnosed heterozygote familial hypercholesterolemia. After 3 years of the angioplasty, there were no complications.

Case 3

A 4-year-old boy presented to the pediatric emergency department with fever and rash. Kawasaki disease (KD) was suspected, and he was referred to an echocardiography exam for further screening exploration which showed a large aneurysm at the origin of the left anterior descending (LAD) coronary artery measuring 6 mm in diameter and a slight dilatation of the circumflex coronary artery (Cx) but the right coronary artery was not dilated.

Thus, KD was confirmed and the boy was treated with infusion of intravenous immunoglobulin (IVIG) and high-dose aspirin (80 mg/kg/day).

Despite therapy with IVIG, there was enlargement of his coronary aneurysms reaching 8 mm and the RCA became dilated measuring 7 mm. After a pulse dose of IVIG he became afebrile and there was a significant de-



Fig. 3 – ECG of the third case.



Fig. 4 – Short axis echo view of the third case.

crease in the inflammatory markers. The patient was discharged home on subcutaneous low-molecular-weight heparin and aspirin (6 weeks after the beginning of his symptoms).

Two weeks later, he was admitted with chest pain. Anamnesis revealed that anticoagulation therapy had been inadequate during the previous week. The patient underwent an electrocardiogram which was consistent with anterior myocardial ischemia (Fig. 3).

TTE showed apical and septal hypokinesis with poor left ventricle function and moderate mitral regurgitation (ejection fraction = 35%) associated to an ostial LAD aneurysm occluded with a large thrombus (Fig. 4).

The patient received 37.5 mg of clopidogrel and he was maintained with a heparin infusion of 15 U/kg/h, after few minutes a complete AV block occurred.

The decision was to put the patient on dobutamine and a 0.7-unit dose of tenecteplase (metalyse) was infused intravenously. Then the patient was transferred directly to the cardiac catheterization laboratory for urgent evaluation and treatment.

A left heart catheterization was performed via the right femoral artery. The aortic pressure was 85/55 mmHg. Non-selective angiography of the left coronary artery was performed which showed a complete occlusion of this artery (Fig. 5), so an infusion of heparin (50 mg) was administered followed by balloon angioplasty.

This procedure was well tolerated and recanalization with complete reperfusion of the occluded artery was im-

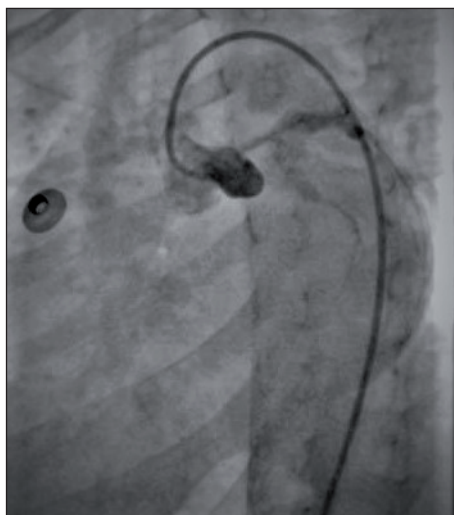


Fig. 5 – Caudal fluoroscopy view of coronary arteries of the third case.

mediately achieved. Angiography into the RCA then was performed to show an extreme aneurysmal artery from the proximal to the distal branches.

The heart block resolved 2 days later, the boy improved clinically and was discharged 15 days later receiving clopidogrel, aspirin, and acenocoumarol (mini-sintrom).

A follow up echocardiogram showed an improvement of left ventricular contraction reaching 53% after a few weeks and further investigation didn't reveal other arterial obstruction.

Discussion

Coronary catheterization represents the common technique for angiography since October 1958 by F. Mason Sones. First percutaneous coronary angioplasty was performed in September 1977 by Grüntzig at a 38-year-old patient with a high-grade discrete stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery.

Since then, percutaneous coronary intervention (PCI) is commonly used in adult patients with coronary artery disease (CAD) either in acute coronary syndromes, stable or unstable angina or ischemic heart failure and its efficacy was revolutionary.

Despite the diversity of procedural indications, the goals of PCI and techniques remain the same in either an adult or a child: to relieve symptoms of angina, and to reverse or prevent ischemia, infarction, or sudden death.¹ Available literature suggests that PCI is feasible from infancy to adolescence.²⁻⁸

Data on PCI in children and adolescents remain limited. This reflects not only the relative health of the younger patient population, but also the technical challenges inherent to these procedures in smaller patients.^{3,6,9}

Nevertheless, due to the smaller vessel diameter, coronary interventions in children and especially infants bear a high risk of complications. Even temporary occlusion within catheters (3 or 4 French) can cause ST segment alterations in the ECG and arrhythmia. More severe com-

plications are thrombus formation or thromboembolism, rupture of the vessel, or creation of an intimal flap causing reduced myocardial perfusion and infarction.^{10,11}

However, PCI in this population of patients can be a feasible strategy especially in acute coronary syndromes when medical therapy (anticoagulation and anti-aggregation therapy) and thrombolysis fails. Balloon dilation or, if necessary, stenting of coronary arteries stenosis to restore adequate myocardial perfusion, is feasible even in small children with a low bodyweight.¹⁰

Acute coronary syndromes in children and infants are rare and secondary to many causes such as arteritis (Takayasu, Kawasaki...), spontaneous coronary dissection, congenital aneurysms, metabolic disorders (some familial hypercholesterolemia, nephrotic syndromes...) and post-transplant coronary vasculopathy in some abnormal coronary origins.^{1-8,10-13}

Congenital heart diseases were excluded from this article, but they occupy an important part of the etiologies as the abnormal left coronary artery originating from the pulmonary artery 'ALCAPA' does which represent the congenital disorder that is most frequently seen in cause of pediatric myocardial infarction with Kawasaki's disease.¹⁴ In normally structured heart, during childhood and adolescence, causes could be divided into systemic ones with secondary affection of coronary arteries (Kawasaki's disease, vasculitis, genetic diseases causing hypercoagulability, nephrotic syndromes, and familial hyperlipidemia) and/or loco-regional epicardial coronary artery abnormalities (myocarditis, drugs and substances causing coronary spasm, spontaneous dissection, severe myocardial bridging, accelerated atherosclerosis, tumoral and infective embolisms and hypertrophic cardiomyopathy).¹⁴

Yet, antithrombotic treatment and thrombolysis should be manipulated with caution at this age since that standardized antiplatelet therapy regimens and durations have not yet been established at present.

The choice between simple balloon dilatation and stenting was made most of the time depending to the underline etiology of the coronary syndrome. Aneurysms and dissections related diseases were treated with balloon angioplasty¹⁵ but those related to a significant coronary artery stenosis were treated with stents.¹³

Some challenges are raised using coronary artery stents among young children. The risk of in-stent restenosis may be increased, either because of the small diameter of the stents required or because of undefined differences in vascular healing responses in this population.¹⁰

Furthermore, a metallic stent may become undersized because of a child's growth: a 4-fold increase in the diameter of the left main coronary artery (1–4.5 mm) occurs between infancy and 17 years of age.¹⁶ Finally, the presence of a metallic stent may permanently alter the coronary physiology.

Moreover, stents implantations required to maintain dual anti-platelet therapy with aspirin and clopidogrel for at least 12 months unless contraindications are present. Premature termination or suspension of the dual anti-platelet therapy may result in a higher re-stenosis rate or stent thrombosis.

New stent generations were implanted such as self-expandable stents and bioresorbable scaffolds to avoid

those risks.¹³ In adult, self-expandable stents are indicated generally in STEMI patients, bifurcation lesions, and situations with no arterial congruence (CABG).

As in our second case, a self-expandable stent was put in a 12-year-old child for a purpose to adjust the stent diameter to the artery wall and to optimize coronary flow meanwhile.

There has been no other case to our knowledge with a coronary self-expandable stent implantation in childhood so far.

Conclusion

Coronary angioplasty can be a viable strategy for infants and children with blocked arteries or a left ventricle dysfunction, alternative to surgical revascularization and heart transplantation when they are older, but because of the increased risk of PCA and the difficulty of heart catheterization, it remains a controversial issue.

References

1. Newburger JW, Fulton DR. Coronary revascularization in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157:8–10.
2. Bratincsák A, Salkini A, El-Said HG, Moore JW. Percutaneous stent implantation into coronary arteries in infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:303–311.
3. Ashwath R, Gruenstein D, Siwik E. Percutaneous stent placement in children weighing less than 10 kilograms. *Pediatr Cardiol* 2008;29:562–567.
4. Divekar AA, Lee JJ, Tymchak WJ, Rutledge JM. Percutaneous coronary intervention for extrinsic coronary compression after pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:482–484.
5. Drossner DM, Chappell C, Rab T, Kim D. Percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in a pediatric patient with coronary aneurysm and stenosis due to Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:811–813.
6. Ishii M, Muta H, Nakahata Y, et al. Long-term follow-up results of percutaneous catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: multicenter collaborative study. *Pediatrics* 2008;121:S94.
7. Muta H, Ishii M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157:120–126.
8. Cai A, Kramer C, Bandisode R, Fernandes VL. Percutaneous Coronary Intervention in an 8-Month-Old Infant for Ostial Stenosis of a Reimplanted Left Main Coronary Artery. *Case Rep Cardiol* 2018;2018:2512406.
9. Sachdeva R, Seib PM, Frazier EA. Percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13:1014–1019.
10. Schneider M, Wiebe W, Hraška V, Zartner P. Coronary interventions in congenital heart diseases: from preterm to young adult patients. *J Interv Cardiol* 2013;26:287–294.
11. Rahman MA, Chaudhury H, Aga N. Child myocardial infarction and follow-up outcome after revascularization. *J Invasive Cardiol* 2008;20:37–40.
12. Numan F, Hasanefendioğlu Bayrak A, Candaşdemir M, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in pediatric patients with Takayasu arteritis: comparison of initial and long-term results of interventions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:281–284.
13. Nazif T, Kalra S, Ali ZA, et al. Percutaneous Coronary Intervention with Bioresorbable Scaffolds in a Young Child. *JAMA Cardiol* 2017;2:430–434.
14. Meki B, Ture M, Balik H. Myocardial Infarction in Children. In: Pamukçu B (ed.). *Myocardial Infarction*. IntechOpen 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74793>
15. Akagi T, Ogawa S, Ino T, et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: A report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation Group. *J Pediatr* 2000;137:181–186.
16. Oberhoffer R, Lang D, Feilen K. The diameter of coronary arteries in infants and children without heart disease. *Eur J Pediatr* 1989;148:389–392.

The role of vitamin D in statin treated patients complaining of myalgia

Noha Hassanin, Yasser Baghdady, Mohamed Shehata, Ashgan Wagdi

Cairo University, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 9. 12. 2019

Revised: 16. 3. 2020

Accepted: 26. 3. 2020

Available online: 8. 2. 2021

Klíčová slova:

Myalgia

Statiny

Vitamin D

SOUHRN

Kontext: Existuje řada důkazů dokládajících přínos užívání statinů u kardiovaskulárních onemocnění, nicméně hlavním důvodem pro vysazování léčby statiny a obecně non-adherenci je statiny indukovaná myopatie. Se svalovou slabostí a těžkou myopatií byl nezávisle spojen deficit vitamínu D, který může působit jako faktor zkreslující skutečné příčiny statiny indukovaných myopatií.

Cíle: Zjistit, zda jsou nízké koncentrace vitamínu D v séru spojeny se vznikem myalgie u pacientů léčených statiny.

Pacienti a metody: Do této průřezové studie bylo zařazeno 60 pacientů léčených statiny. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin po 30. V první skupině byli pacienti užívající statiny a trpící myalgií, zatímco druhou skupinu tvořili pacienti také užívající statiny, avšak bez bolesti svalů.

Výsledky: Symptomatictí pacienti trpěli myalgií již $5,03 \pm 2,4$ týdne. U pacientů s myalgií se skóre Statin Myalgia Clinical Index pohybovalo v rozmezí 9 až 11. Předložená studie našla významnou spojitost mezi nízkou koncentrací vitamínu D v séru a myalgií u pacientů léčených statiny. Pacienti se statinovou myalgií vykazovali významně nižší koncentrace vitamínu D než asymptomatictí pacienti ($29,3 \pm 12,4$ vs. $97,4 \pm 15,1$ nmol/ml; $p < 0,001$).

Závěr: Tato studie přinesla působivé důkazy o spojitosti mezi koncentracemi vitamínu D v plazmě a statinovou myalgií. U pacientů s myalgií indukovanou užíváním statinů byly naměřeny významně nižší koncentrace vitamínu D než u asymptomatických jedinců. Koncentrace vitamínu D mohou být užitečné v diagnostice a léčbě svalových symptomů v souvislosti s užíváním statinů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: There is a multitude of evidence supporting the benefit of statin use in cardiovascular disease; however, statin-induced myopathy is a major reason for statin discontinuation and non-adherence. Vitamin D deficiency has been independently associated with muscle weakness and severe myopathy, and may be a confounder for statin-induced myopathies.

Objectives: To determine whether low serum vitamin D is associated with the occurrence of myalgia in statin treated patients.

Patients and methods: This cross-sectional study enrolled 60 statin-treated patients. Patients were divided into two groups each was formed of 30 patients. Group 1 enrolled patients taking statins and suffering from myalgia, while group 2 enrolled patients on statins yet free of muscle pains.

Results: The duration of myalgia in symptomatic patients was (5.03 ± 2.4) weeks. Statin Myalgia Clinical Index score in myalgic patients ranged between 9 to 11. The current study found a significant association between low serum vitamin D level and myalgia in statin treated patients. Patients with statin-associated myalgia had significantly lower levels of vitamin D compared to asymptomatic patients (29.3 ± 12.4 vs. 97.4 ± 15.1 nmol/mL, $p < 0.001$).

Conclusion: This study provided suggestive evidence that there is an association between plasma vitamin D levels and statin-associated myalgia. Patients with statin-associated myalgia had significantly lower levels of vitamin D compared to asymptomatic patients. Vitamin D levels may be useful for the diagnosis and management of statin-associated muscle symptoms.

Keywords:

Myalgia

Statins

Vitamin D

Introduction

3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMGR) is the rate-controlling enzyme of the mevalonate pathway which is responsible for cholesterol and other isoprenoid biosynthesis (Fig. 1).¹

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) decrease mortality and morbidity in patients with coronary artery dis-

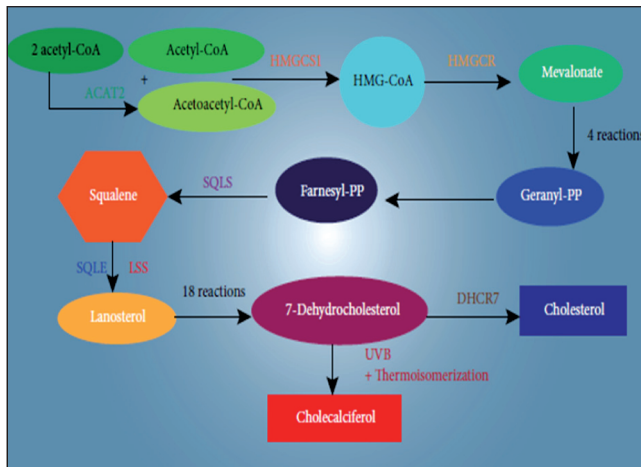


Fig. 1 – Pathway of cholesterol and cholecalciferol biosynthesis.¹ ACAT2 – acetyl-CoA acetyltransferase 2; DHCR7 – 7-dehydrocholesterol reductase; FDPS – farnesyl diphosphate synthase; HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA; HMGR – HMG-CoA reductase; HMGCS1 – HMG-CoA synthase 1; LSS – lanosterol synthase; PP – pyrophosphate; SQLE – squalene; SQLS – squalene synthase; UVB – ultraviolet B rays.

ease. They belong to the most widely worldwide used drugs. However, statins have been associated with muscle-related adverse effects, such as myalgia and creatine kinase elevation.^{2,3}

Muscle-related side effects are the most common cause for discontinuation of statin and therefore significant barrier to cardiovascular risk reduction.⁴ The exact mechanism underlying this complication has not been elucidated. Potential factors were implicated, e.g. genetic predisposition, high drug dose, low body mass index, female gender, hypothyroidism, alcohol abuse, polypharmacy, low plasma vitamin D level, concomitant use of fibrates and impaired kidney and liver function.²⁻⁶

Statin-associated muscle symptoms

Autoimmunity may be a causative mechanism in statin induced myotoxicity.⁴ Statins are transported into hepatocytes by the organic anion transporting polypeptide (OATP1B1) which is encoded by the gene *SLCO1B1*. Fluvastatin is presently the only available statin not transported through this system.⁴ Studies revealed combination between *SLCO1B1* polymorphisms and myotoxicity.⁷ Figure 2 illustrated other factors potentially involved in statins associated muscle injury.⁸

The cytochrome P (CYP) enzyme system is the most significant enzyme system that is responsible for phase 1 metabolism of the different statins. There are >30 known isoenzymes. Genetic variations in these isoenzymes may influence the rate of metabolism of statins.⁹

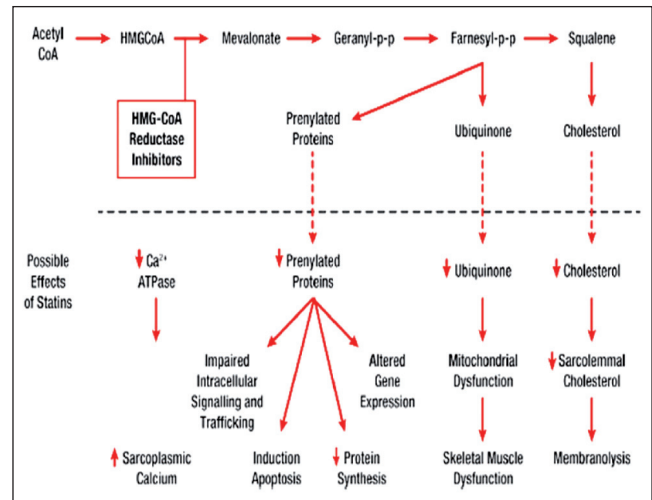


Fig. 2 – Effects potentially involved in statin-related muscle injury/symptoms.⁸

Ghatak et al. suggested two factors that may decrease the significance of the CYP p450 system in statin myopathy. The first is that the CYP system is more significant when statins are used with other drugs that used the CYP system in their metabolism. The second factor is that statins are also metabolized by glucuronidation, a separate pathway that does not include in CYP system.¹⁰ The *CoQ2* gene is implicated in the *CoQ10* synthetic pathway. Previous study found that *CoQ2* gene mutations were associated with statin induced myotoxicity.¹¹

Since statin induced myotoxicity is dose-dependent, any medications that elevate the plasma concentration of statins will raise the risk of myotoxicity. Moreover, medications that affected the pharmacokinetic properties of statins can influence their potential toxicity. These pharmacokinetic properties include hepatic metabolism (oxidation by the CYP isoenzymes or glucuronidation by the uridine diphosphate glucuronosyltransferase [UGT] enzyme), the synthesis of active metabolites and use of hepatic transporters, bioavailability, protein binding and excretion (Table 1).^{12,13}

Vitamin D

Vitamin D is a hydrophobic vitamin (or hormone as it is popularly called in recent years), which is mostly synthesized in human skin by way of ultraviolet sunlight (the reason for it being called hormone) or assimilated in the body in negligible amounts by ingestion of egg yolk, some kinds of fish, and mushroom. Then 25 hydroxylated in the liver and 1 α -hydroxylated in the kidney to produce its biologically active form.

In association with parathormone, vitamin D provides Ca homeostasis via its major target organs, i.e., small intestine, bone, and kidney (Fig. 3).^{14,15}

Muscle cells have vitamin D receptors. It was found that >30 various tissues including skeletal muscle tissue express vitamin D receptors (VDR).¹⁶ Deficiency of vitamin D not only bone mineral density are affected but also the muscle function, an entity called osteomalacic myopathy which is characterized by diffuse muscle pain, proximal muscle weakness, difficulty in rising from a chair, and climbing up stairs.¹⁷

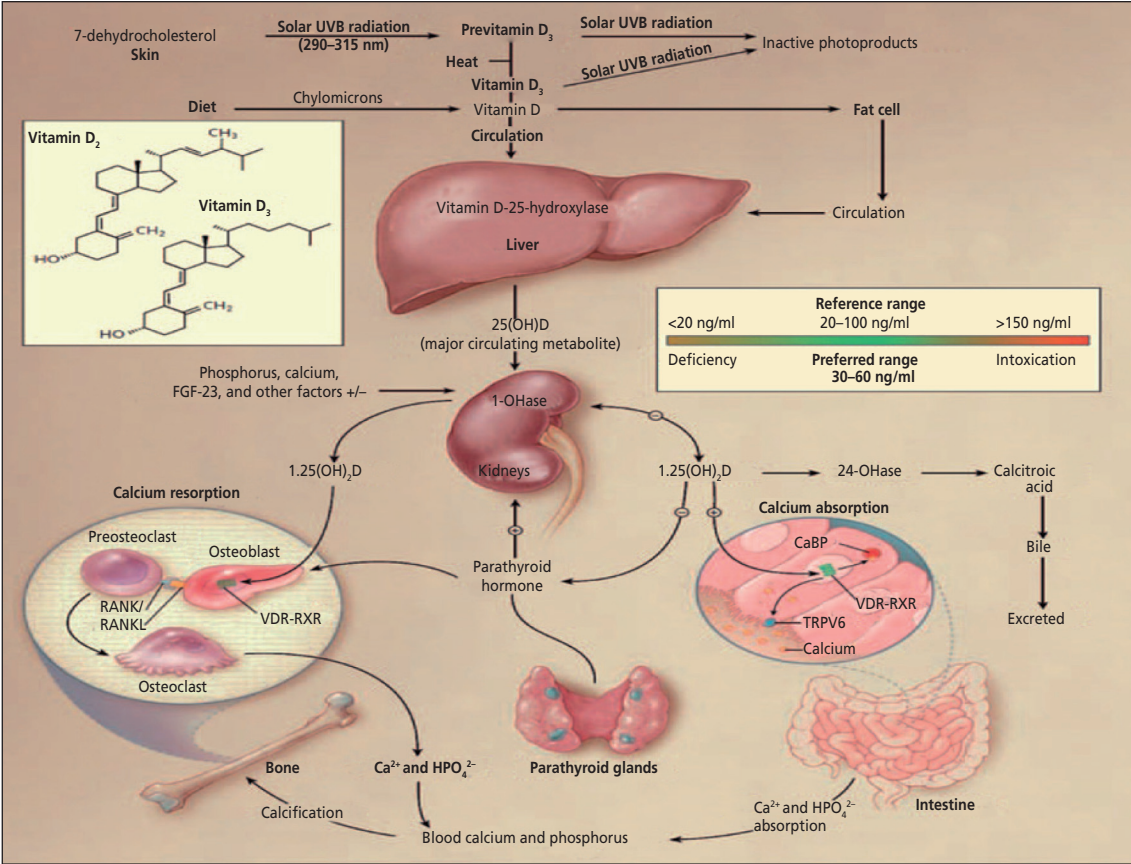


Fig. 3 – Synthesis and metabolism of vitamin D in the regulation of calcium, phosphorus, and bone metabolism.¹⁵

Table 1 – Risk factors for statin-associated muscle symptoms ¹³	
Risk factor	Description
Anthropometric	• Age >80 years (general caution advised for age >75) • Female • Low body mass index • Asian descent
Concurrent conditions	• Acute infection • Hypothyroidism (untreated or undertreated) • Impaired renal (chronic kidney disease classification 3, 4, and 5) or liver function • Obstruction in biliary tree • Organ transplant recipients • Severe trauma • Human immunodeficiency virus • Diabetes mellitus • Vitamin D deficiency
Surgery	Surgery with high metabolic demands. The American Heart Association recommends temporary cessation of statins prior to major surgery.
Related history	• History of creatine kinase elevation, especially >10× the upper limit of the normal range • History of pre-existing/unexplained muscle/joint/tendon pain • Inflammatory or inherited metabolic, neuromuscular/muscle defects (e.g. McArdle disease, carnitine palmitoyl transferase II deficiency, myoadenylate deaminase deficiency, and malignant hyperthermia) • Previous statin-induced myotoxicity • History of myopathy while receiving another lipid-lowering therapy
Genetics	Genetic factors such as polymorphisms in genes encoding cytochrome P450 isoenzymes or drug transporters
Other risk factors	• High level of physical activity • Dietary effects (excessive grapefruit or cranberry juice) • Excess alcohol • Drug abuse (cocaine, amphetamines, heroin)

Table 2 – The original Statin Myalgia Clinical Index ²³	
Clinical symptoms (new or increased unexplained muscle symptoms)	Points
Regional distribution/pattern	
Symmetric hip flexors/thigh aches	3
Symmetric calf aches	2
Symmetric upper proximal aches	2
Non-specific asymmetric, intermittent	1
Temporal pattern	
Symptoms onset <4 weeks	3
Symptoms onset 4–12 weeks	2
Symptoms onset >12 weeks	1
Dechallenge	
Improves upon withdrawal (<2 weeks)	2
Improves upon withdrawal (2–4 weeks)	1
Doesn't improve upon withdrawal (>4 weeks)	0
Challenge	
Same symptoms reoccur upon rechallenge <4 weeks	3
Same symptoms reoccur upon rechallenge 4–12 weeks	1
Statin Myalgia Index score	
Probable	9–11
Possible	7–8
Unlikely	<7

Statin-associated muscle symptoms (SAMS)

While consensus groups including the American Heart Association/American College of Cardiology¹⁸ and the National Lipid Association¹⁹ have presented definitions of SAMS based on symptoms and the magnitude of CK elevation. Indeed, a definitive diagnosis of SAMS is difficult

because symptoms are subjective and there is no 'gold standard' diagnostic test.

Assessment of the probability of SAMS being due to a statin take account of the nature of the muscle symptoms, the elevation in CK levels and their temporal association with statin initiation, discontinuation, and re-challenge.²⁰

In absence of standardized classification of SAMS, we have to integrate all muscle-related complaints (e.g. pain, weakness, or cramps) as muscle symptoms subdivided by the presence or absence of CK elevation (Fig. 4).

A statin-associated myalgia index is proposed based on symptoms and signs notified by patients in the **STOMP study**²¹ and the Prediction of Muscular Risk in Observational conditions study (**PRIMO**).²² This score provides different weighted values based on the distribution of the muscle complaints, temporal pattern of onset, improvement after statin withdrawal and recurrence of symptoms after rechallenge. The statin myalgia clinical index score estimate these symptoms as probable, possible or unlikely related to the statin (Table 2).²³

Management of statin-associated muscle symptoms

For patients at low cardiovascular risk (CVD) risk, their need for a statin should be reassessed and the benefits of therapeutic lifestyle changes, such as cessation of cigarette smoking, blood pressure control, and adoption of a Mediterranean style diet, should be balanced against the risk of continuing statin therapy. Patients at high CVD risk, including those with CVD or diabetes mellitus, the benefits of ongoing statin therapy need to be weighed against the burden of muscle symptoms. Withdrawal of statin therapy followed by one or more re-challenges (after a washout) can help in determining causality. Additional approaches included the use of an alternative statin, a statin at lowest dose, intermittent (i.e. non-daily) dosing of a highly efficacious statin, or the use of other lipid lowering medications (Fig. 5).

Symptoms	Biomarker	Comment
Muscle symptoms	Normal CK	Often called 'myalgia'. May be related to statin therapy. Causality is uncertain in the view of the lack of evidence of an excess of muscle symptoms in blinded randomized trials comparing statins with placebo.
Muscle symptoms	CK >ULN <4 × ULN CK >4 <10 × ULN	Minor elevations of CK in the context of muscle symptoms are commonly due to increased exercise or physical activity, but also may be statin-related; this may indicate an increased risk of more severe, underlying muscle problems. ¹⁹
Muscle symptoms	CK >10× ULN	Often called myositis or 'myopathy' by regulatory agencies and other groups (even in the absence of a muscle biopsy or clinically demonstrated muscle weakness). Blinded trials of statins vs placebo show an excess with usual statin doses of about 1 per 10 000 per year. ⁴ Pain is typically generalized and proximal and there may be muscle tenderness and weakness. May be associated with underlying muscle disease.
Muscle symptoms	CK >40× ULN	Also referred to as rhabdomyolysis when associated with renal impairment and/or myoglobinuria.
None	CK >ULN <4× ULN	Raised CK found incidentally, may be related to statin therapy. Consider checking thyroid function or may be exercise-related.
None	CK >4× ULN	Small excess of asymptomatic rises in CK have been observed in randomized blinded trials in which CK has been measured regularly. Needs repeating but if persistent, then clinical significance is unclear.

Fig. 4 – Definitions of statin-associated muscle symptoms proposed by the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.²⁰

- Ensure that there is an indication for statin use and that the patient is fully aware of the expected benefit in cardiovascular disease risk reduction that can be achieved with this treatment
- Ensure that there are no contraindications to statin use
- Counsel patients regarding the risk of 'side effects' and the high probability that these can be dealt with successfully
- Emphasize dietary and other lifestyle measures
- Use statin-based strategies preferentially notwithstanding the presence of statin-attributed muscle-related symptoms
- If re-challenge does not work; use a low or intermittent dosing preferably of a different (potent or efficacious) statin
- Use non-statin therapies as adjuncts as needed to achieve low-density lipoprotein cholesterol goal
- Do not recommend supplements to alleviate muscle symptoms as there is no good evidence to support their use

Fig. 5 – Management of statin-associated muscle symptoms.¹³

Aim of the study

Some studies suggest that vitamin D deficiency may be associated with elevated risk of statin-related muscle complaints. The current study aimed to examine whether low serum vitamin D is associated with the occurrence of myalgia in statin treated patients.

Patients and methods

This prospective observational and cross-sectional study was conducted on 60 subjects divided into 2 groups. Group 1 patients who were taking statins and complained of myalgia diagnosed clinically as generalized muscle pain more prominent at the proximal sites of the extremities and exaggerated with exercise. It became obvious minimally one week after initiating statin therapy and can be accompanied by fatigue, nocturnal cramps, and tendon pain.

Group 2 included patients on statins yet not complaining of myalgia. Patients were enrolled from Cardiovascular Department at Cairo University Hospital. Informed consent was taken from all subjects.

Exclusion criteria

Patients who refuse to participate in this study, on exogenous vitamin D reinforcement, having other factors affecting statin metabolism (hypothyroidism, alcoholism, known muscle disease) or complaining of other clinical conditions that might cause musculoskeletal pain were excluded from the study.

Full history taking included other comorbidities (smoking, diabetes, hypertension, coronary artery disease, rheumatologic diseases [osteoarthritis, rheumatoid arthritis, fibromyalgia and chronic pain syndrome], psychiatric diseases [depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder], medication history [anti-diabetic medications, anti-hypertensive medications, and lipid-lowering drugs] and the duration of myalgia).

All patients were subjected to clinical examination with special emphasis on demographic characteristics and

risk factors. Body mass index (BMI) was calculated according to the following formula: $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height (m)}^2$. Obesity was defined as $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$.²⁴

Statin Myalgia Index score to diagnose statin induced myalgia

The scheme of Statin Myalgia Index score was translated to the Arabic edition after that it was applied on the patients who complained of myalgia. Statin myalgia clinical index score in myalgic patients ranged between 9 to 11.

Laboratory work up

Plasma cholesterol, triglycerides, HDL (high-density lipoprotein), LDL (low-density lipoprotein), CK (creatin kinase), alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), blood glucose, glycated hemoglobin, thyroid stimulating hormone (TSH) and complete blood count were done for all patients.

Serum 25(OH) vitamin D level

A 5 ml blood sample was drawn from patients and stored at 2–8 °C. Serum 25(OH) D was analyzed using the ARCHITECT 25-OH Vitamin D assay. The assay is reported to demonstrate 105% cross-reactivity with 25(OH)D₃, 82% cross-reactivity with 25(OH)D₂, 12.6% cross-reactivity with 1,25(OH)₂D₃, 112% cross-reactivity with 24,25(OH)₂D₃, minimal cross-reactivity with 3-epi-25(OH)D₃ (2.7%), and a measuring interval of 32.5–240.0 nmol/L (13.1–96.2 ng/mL).²⁵

Statistical analysis

Data were coded and entered using the statistical package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 25. Data was summarized using mean, standard deviation, median, minimum and maximum for quantitative data. Frequency (count) and relative frequency (percentage) for categorical data. For comparing categorical data, Chi square (χ^2) test was performed. Exact test was used instead when the expected frequency is less than 5. Correlations between quantitative variables were done using Spearman correlation coefficient. ROC curve was constructed with area under curve analysis performed to detect best cutoff value of vitamin D for detection of myalgia. *P*-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Sixty statin-treated patients were included in the study. Thirty patients with myalgia (group 1) and 30 asymptomatic patients (group2). The mean age of the patients was 53.1 years. There were 19 women and 41 men. Table 3 represents the comparison of risk factors and clinical data between the two study groups.

The standard deviation (SD) of duration of statin intake (months) was lower in group 1 compared to group 2 (4.6 ± 1.7 vs 25.6 ± 13.0 , respectively, *p*-value <0.001).

Table 4 illustrates the comparison of demographic, anthropometric measures of the study groups. Patients with the long duration of statin intake tend to have less myalgia symptoms. On the other hand patients with long duration of hypertension are more myalgic. The other parameters were not statistically significant.

Table 3 – Risk factors and clinical data of the study groups

Variables		Group 1		Group 2		p-value
		Count	Percent	Count	Percent	
Smoking	Yes	12	40.0	11	36.7	0.791
DM	Yes	13	43.3	8	26.7	0.176
CAD	Yes	18	60.0	15	50.0	0.436
HTN	Yes	30	100.0	27	90.0	0.237

CAD – coronary artery disease; DM – diabetes mellitus; HTN – systemic hypertension; *p*-values <0.05 were considered as statistically significant.

Discussion

Statin therapy significantly reduces cardiovascular diseases morbidity and mortality in both primary and secondary prevention trials. However, statins have been associated with muscle-related adverse effects, such as myalgia and creatine kinase elevation.²⁶

Muscle-related adverse effects are the most common reason for statin discontinuation and therefore an important barrier to cardiovascular risk reduction.

Myopathy is differentiated into three categories: myalgia (muscle aches/weakness without CK elevation, myo-

Table 4 – Demographic, anthropometric measures, and risk factors among the study groups

Variable	Group 1		Group 2		p-value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
Age (years)	53.07±5.5	55.0	53.1±7.1	54.0	0.965
Duration of statin intake (months)	4.6±1.7	4.0	25.6±13.0	24.0	<0.001
DM duration (years)	1.9±2.6	0.00	0.8±1.5	0.00	0.124
HTN duration (years)	4.4±1.9	5.5	3.1±1.9	2.00	0.004
Weight (kg)	90.5±19.8	87.7	84.4±18.7	85.0	0.264
Height (cm)	167.9±8.1	167.5	166.9±6.9	169.0	0.941
BMI (kg/m ²)	32.1±6.9	32.5	30.3±6.2	29.5	0.370

BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; HTN – systemic hypertension; *p*-values <0.05 were considered as statistically significant.

Table 5 – Laboratory data of the study groups

Variables	Group 1		Group 2		p-value
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
Plasma cholesterol (mg/dl)	172.4±49.5	177.5	162.9±36.1	165.5	0.429
TG (mg/dl)	150.1±93.6	136.5	123.7±55.1	108.5	0.297
HDL (mg/dl)	40.4±12.91	39.0	39.7±9.3	40.0	0.865
LDL (mg/dl)	99.4±38.8	90.0	95.6±26.9	90.5	0.941
Creatinine (mg/dl)	0.87±0.16	0.8	0.83±0.20	0.76	0.127
HBA _{1c}	6.24±1.08	5.95	6.06±1.08	5.9	0.598
SGOT (μl)	23.4±4.2	23.0	23.13±4.03	22.5	0.738
SGPT (μl)	34.1±11.19	34.5	33.6±7.04	34.0	0.813
CK (μl)	119.7±57.3	111.0	105.3±37.4	110.00	0.191
Serum 25(OH) vitamin D (nmol/L)	29.34±12.47	27.05	97.46±15.11	93.50	<0.001

CK – creatine kinase; HBA_{1c} – glycosylated hemoglobin; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; SGOT – aspartate aminotransferase; SGPT – alanine aminotransferase; TG – triglycerides.

Table 5 represents the laboratory data of the study groups. Patients with myalgia had higher cholesterol, triglycerides, LDL, and CK in spite of the fact that it was statistically insignificant. Serum level of 25(OH) vitamin D was significantly lower in patients with myalgia (*p* <0.001). Moreover, it was found that the more the duration of statin intake, myalgia, and hypertension, the less the level of serum 25(OH) vitamin D, (*r* = 0.680, *r* = -0.825, *r* = -0.832, respectively and all *p* <0.005).

sitis (muscle symptoms with CK elevation) and rhabdomyolysis (muscle symptoms associated with marked CK elevations >10 times the upper limit of normal).²⁷ Low vitamin D serum concentration is a growing public health concern, even in regions with higher sun exposure. Vitamin D serum concentrations can be defined as sufficient (≥30 ng/mL), insufficient (21–29 ng/mL), or deficient (≤20 ng/mL).²⁸

In this study the association between low serum vitamin D level and myalgia in statin treated patients were examined. This observational cross-sectional study that enrolled 60 statin-treated patients concluded that there was an association between plasma vitamin D levels and statin-associated myalgia.

Patients with statin-associated myalgia had significantly lower levels of vitamin D compared to asymptomatic patients. These findings are concordant with Ahmed's et al.²⁹ cross sectional study that was done on 621 patients and found that 128 patients who treated with statins with myalgia had significantly lower mean serum vitamin D level than 493 asymptomatic patients (28.6 ± 13.2 vs. 34.2 ± 13.8 ng/mL). The study reported that vitamin D was lower in 64% patients with myalgia vs 43% of asymptomatic patients.

Minissian et al.³⁰ conducted a retrospective clinical chart review on 20 female patients from a tertiary chest pain center in 2008–2013. All women were indicated for statin therapy and developed statin-induced myalgias. None of the women had a prior history of muscle related myalgias prior to statin therapy. The study findings supported earlier suggestions of a positive association between vitamin D deficiency and statin induced myalgias.

A retrospective chart review was conducted at the University of Mississippi Medical Center's ambulatory cardiometabolic clinic from December 2006 to April 2008 on 105 patients in a cardiometabolic clinic. The study reported that patients with statin-induced myopathy had significantly lower vitamin D concentrations and the majority of these myopathies were observed in patients with a vitamin D <32 ng/mL.²⁸

In the current study we found a significant association between low serum vitamin D level and myalgia in statin treated patients. Patients with statin-associated myalgia had significantly lower levels of vitamin D compared to asymptomatic patients. Mean $\pm$ standard deviation (SD) of serum vitamin D was lower in patients with myalgia than in the asymptomatic patients (29.3 ± 12.4 vs 97.4 ± 15.1 nmol/mL, $p < 0.001$). Discordant with our findings, other studies did not support an association between low vitamin D status and statin-induced myalgia.³¹

Vitamin D supplementation

Previous study concluded that vitamin D exerts a clear pro-myogenic effect on satellite cells in charge of muscle reconstitution after muscle injury or muscle waste. Moreover, the same study provided justification for vitamin D replenishment in muscle waste conditions characterized by loss of muscle mass and also in vitamin D deficient elderly adults who have an age-related loss of muscle mass and strength.³² Kang et al.³³ concluded that replenishing low vitamin D in patients with statin-induced myopathy appeared to be an effective strategy in improving medication adherence. Other studies found that statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis associated with low serum vitamin D can be safely resolved by vitamin D supplementation (50,000–100,000 units/week) in most cases (88–95%).³⁴

Conclusion and recommendations

Patients with statin-associated myalgia had significantly lower levels of vitamin D compared to asymptomatic patients. Vitamin D levels may be useful for the diagnosis and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). The current study highlighted the need for further research into the pathophysiology of statin-associated muscle symptoms. Other studies evaluating vitamin D supplementation in patients with statin-induced myalgia are needed.

Limitation of the study

Although the topic has been dealt with repeatedly it is important in a clinical and practical point of view. The sample size was relatively small. A bigger sample size would allow better analysis of the subgroups. Also the effect of vitamin D supplementation on the statin-induced myopathy was not studied.

Acknowledgements

The authors are grateful to all medical and paramedical staffs at cardiovascular department of Cairo University hospitals for their cooperation.

Conflict of interest

None declared.

References

1. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers* 2019;2019:3549402.
2. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;50:858–868.
3. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373–387.
4. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012;23:317–324.
5. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-Associated Myopathy. *J Am Med Assoc* 2003;289:1681–1690.
6. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011;215:23–29.
7. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:726–733.
8. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014;24:4–15.
9. Zuccaro P, Mombelli G, Calabresi L, et al. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholesterolaemic response to simvastatin and fluvastatin. *Pharmacol Res* 2007;55:310–317.
10. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis* 2010;210:337–343.
11. Oh J, Ban MR, Miskie BA, et al. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007;6:7.
12. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565–581.
13. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553–1568.

14. Taşoğlu Ö, Kutsal YG, Taşoğlu İ, et al. Is Vitamin D Deficiency a Risk Factor for the Development of Statin-Induced Myalgia in Patients Receiving Statins? *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61:314–319.
15. Wallis DE, Penckofer S, Sizemore GW. The “Sunshine Deficit” and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2008;118:1476–1485.
16. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19–24.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187–194.
18. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. American College of Cardiology, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024–1028.
19. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association’s Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S58–S71.
20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
21. Keech A, Collins R, Macmahon S, et al. Three-year follow-up of the Oxford cholesterol study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994;15:255–269.
22. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and Cognitive Function: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–697.
23. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:179–186.
24. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. *Adv Data* 2004;(347):1–17.
25. Abbott ARCHITECT® 25-OH Vitamin D Assay [directional insert 3L52, G2-3231/R03]. Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA 2011.
26. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr* 1997;66:929–936.
27. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: From myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:401–408.
28. Riche KD, Arnall J, Rieser K, et al. Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy. *J Clin Transl Endocrinol* 2016;6:56–59.
29. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res* 2009;153:11–16.
30. Minissian M, Agarwal M, Shufelt C, et al. Do women with statin-related myalgias have low Vitamin D levels? *BMC Res Notes* 2015;8:6–10.
31. Daniel K, Israel H, Janet V, et al. Muscle pain and serum creatine kinase are not associated with low serum 25(OH) vitamin D levels in patients receiving statins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:36–41.
32. Melissa B, Zena S, Keith C, et al. Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect* 2017;6:139–150.
33. Kang J, Nguyen Q, Mutka J, Le QA. Rechallenging statin therapy in veterans with statin-induced myopathy post vitamin D replenishment. *J Pharm Pract* 2017;30:521–527.
34. Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R, et al. Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation. *North Am J Med Sci* 2015;7:86–93.

Cardiac Device Therapy in Heart Failure: Between Guidelines and Current Practice. Where Are We?

Zainab A. Dakhil^a, Hasan A. Farhan^b, Sami M. Mishlish^c

^a Al-Kindy College of Medicine/Baghdad University, Al-Nahdha Square, Baghdad, Iraq

^b Scientific Council of Cardiology, Iraqi Board for Medical Specializations-Baghdad Heart Centre, Baghdad, Iraq

^c College of Medicine/Al-Anbar University, Ramadi, Anbar, Iraq

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 8. 2020

Revised: 28. 11. 2020

Accepted: 1. 12. 2020

Available online: 1. 2. 2021

Klíčová slova:

Dodržování doporučených postupů (guidelines)

Klinický audit

Nákladová účinnost

Zvyšování kvality

SOUHRN

Kontext: V posledních několika desetiletích prodělala léčba srdečního selhání skok dopředu, zvláště v oblasti přístrojové léčby; výsledkem bylo snížení zátěže srdečním selháním a úmrtnosti na toto onemocnění. Nicméně u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí lze o zahájení přístrojové léčby uvažovat až po selhání maximální farmakoterapie podle doporučených postupů (guidelines). Z rozvíjejících se zemí je k dispozici omezené množství údajů o adherenci k doporučeným postupům pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. Cílem této studie bylo proto zjistit adherenci kardiologů k optimalizaci farmakoterapie podle doporučených postupů ještě před implantací přístrojů pacientům se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí.

Pacienti a metody: Do studie byli zařazeni pacienti se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, přijatí pro implantaci příslušného přístroje (implantabilní kardioverter-defibrilátor) nebo zahájení srdeční resynchronizační léčby; byly shromažďovány údaje pacientů včetně demografických charakteristik, léků a jejich dávek užívaných při vstupu do studie stejně jako typ implantovaného přístroje a indikace k implantaci.

Výsledky: Z 31 pacientů zařazených do studie bylo 25,8 % žen. Průměrný věk byl $57,1 \pm 11,6$ roku. Beta-blokátory užívalo 83,9 % pacientů, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu / blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II 38,7 % a antagonisty mineralokortikoidních receptorů 67,74 % pacientů. Léčba byla zahájena nebo dávky titrovány směrem vzhůru méně než dva měsíce před implantací příslušného přístroje v 73,68 % primárně indikovaných případech. Třem pacientům (9,67 %) byl přes splnění indikací pro srdeční resynchronizační terapii (blokáda levého Tawarova raménka nebo kompletní blokáda) implantován kardioverter-defibrilátor. U pacientů s primárními indikacemi se rozhodnutí o implantaci opíralo o doporučení guidelines v 9,67 % případů, kdy byla podávána medikamentózní léčba podle doporučených postupů s titrací dávek směrem vzhůru až do dosažení maximálních, na důkazech založených dávek ještě před implantací příslušného přístroje.

Závěry: Naše studie prokázala špatnou adherenci k farmakoterapii podle doporučených postupů u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí před implantací přístroje. Je třeba vyvinout maximální úsilí pro překonání tohoto nedostatku v praxi a dosáhnout u pacientů lepších výsledků nemluvě o nákladové účinnosti jako dosud přehlíženém ekonomickém faktoru zdravotní politiky.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Over last few decades, treatment of heart failure witnessed a leap especially regarding device therapy which decreases heart failure burden and mortality, however; in heart failure with reduced ejection fraction introduction of device therapy should be considered after maximizing guideline directed medical therapy. There is limited data from emerging countries regarding adherence to guidelines in heart failure management. Accordingly, this study sought to investigate adherence of cardiologists to optimization of guideline directed medical therapy prior to device implantation in patients with heart failure and reduced ejection fraction.

Patients and methods: This study enrolled patients with heart failure and reduced ejection fraction who were admitted for cardiac device implantation (implantable cardioverter defibrillator or cardiac resynchronization therapy), patients' data were collected; including demographic characteristics, baseline medications and doses were recorded as well as type of implanted device and its indication.

Address: Zainab A. Dakhil, FIBMS Cardiol, CABM, FIBMS (Med.), DM (Med.), DM (chest diseases), MBChB, Al-Kindy College of Medicine/Baghdad University, Al-Nahdha Square, Baghdad, Iraq, e-mail: stethoscope.med@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.113

Keywords:

Clinical audit

Cost effectiveness

Guideline adherence

Quality improvement

Results: Thirty-one patients recruited in study, 25.8% were females. Mean age was 57.1 ± 11.6 years, beta blockers were used in 83.9%, angiotensin converting enzyme inhibitor / angiotensin receptor blockers were used in 38.7%. Mineralocorticoid receptor antagonists were used in 67.74%. Treatment was initiated or up-titrated in less than two months prior to device implantation in 73.68% of primary indication cases. Three patients (9.67%) had implantable cardioverter defibrillator despite fulfilling the indications for cardiac resynchronization therapy (left bundle branch block or complete heart block). Among patients with primary indications; the decision of implantation was compatible with guidelines in 9.67% in form of following guideline directed medical therapy with up-titration until achieving maximum tolerated evidence-based doses prior to device implantation.

Conclusions: Current study cast a light on poor adherence to guideline directed medical therapy in patients with heart failure and reduced ejection prior to device implantation, every effort should be made to bridge this practice gap and achieve better patients' outcomes, not mentioning reconciling with cost-effectiveness; the overlooked economic standpoint of healthcare policy.

Introduction

Heart failure (HF) has been defined as global pandemic as it affects around 26 million people worldwide, it is considered as major healthcare problem with remarkable impact on healthcare economics.^{1,2} Over the last few decades, treatment of HF witnessed a leap which decreases HF burden and mortality.³ Device therapy is one of these therapies which evolves over time and there is a temporal increase in its use in HF with reduced ejection fraction (HFrEF), with expected increasing economic burden in future.^{4,5} According to international guidelines; device therapy in HF should be considered after maximizing guideline directed medical therapy (GDMT) particularly when device is recommended for primary prevention of sudden cardiac death (SCD).^{6,7} There is limited data from emerging countries regarding optimization of pharmacotherapy prior to device therapy in patients with HF. In response, this study sought to investigate adherence of cardiologists to optimization of guideline directed medical therapy prior to device implantation in patients with HFrEF.

Patients and methods

Subjects and design

This study is a single centre, cross sectional study that enrolled patients with HFrEF (defined as an ejection fraction less than or equal to 40%),⁷ who were admitted to a cardiac centre for cardiac device implantation (implantable cardioverter defibrillator [ICD] or cardiac resynchronization therapy [CRT]), patients' data were collected; including demographic characteristics, electrocardiogram (ECG) and echocardiography findings. Detailed baseline drug profile and doses were recorded. Timing of any treatment modification done by a treating physician (i.e. up-titration of doses or addition of new HF treatment) prior to admission was also confirmed. A type of device implanted and its indication were also recorded. The indications were classified into: primary; for CRT or ICD (improving NYHA class in CRT or primary prevention of SCD in ICD and CRT) and secondary; secondary prevention of SCD. Each case was assessed then according to ESC and ACC guidelines^{6,7} to investigate whether decision of device implantation was compatible or not with any of guidelines recommendations regarding optimization of GDMT doses up to evidence-based doses.^{6,7}

Ethical approval

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by ethical and scientific committee in Iraqi Council of Cardiology / Iraqi Board for Medical Specializations. An acceptance consent to be enrolled in the study was obtained from all the patients.

Statistical analysis

Collected data were coded and input into computer using Excel 2016, then analysed statistically. Numerical variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, categorical variables were expressed as percentages. Reported frequencies of using drug therapies were compared between groups using Chi square test. Multiple regression analysis was structured to study the variables predicting prescription of GDMT. *P*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Thirty-one patients were recruited in the study, baseline characteristics of study population were summarized in Table 1, 25.8% of patients were females, mean age was 57.1 ± 11.6 years, coronary heart disease (CHD) and atrial fibrillation (AF) were evident in 61% and 12.9% respectively. Heart failure was caused by CHD in 61.3% and dilated cardiomyopathy (DCM) in 38.7%. Mean heart rate was 78.39 ± 20.25 bpm and mean systolic blood pressure (SBP) was 118.33 ± 16.82 mmHg. Mean EF was 30 ± 6 . Baseline drugs profile in patients with HFrEF are summarized in Table 2, B-blockers used in 80.6%; among whom only 8% had up-titration of doses up to guideline maximum tolerated doses. ACEI/ARBs (angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin-converting enzyme blockers) were used in 38.7%, of whom 16.7% had up-titration of doses up to guideline tolerated dose. Sacubitril-valsartan was used in 10.5% of those who had the device for primary prevention. A mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) which was prescribed for our patients was spironolactone which was used in 67.74% of patients; 14.28% of them reached target dose (50 mg). Treatment was initiated or up-titrated in less than two months prior to device implantation in 73.68% of primary indication cases. Three patients (9.67%) had ICD implantation despite fulfilling the electrocardiographic indications for CRT implantation (left bundle branch block [LBBB] or complete

Table 1 – Baseline characteristics of patients with heart failure referred for cardiac device therapy

Baseline characteristics	Total number of patients = 31
Variable	Mean±SD
Age (years)	57.1±11.6
Heart rate (bpm)	78.4±20.2
SBP (mmHg)	118.3±16.82
DBP (mmHg)	73.2±8.7
Blood glucose (mmol/L)	12.13±7.67
Blood urea (mmol/L)	8.61±3.36
Serum creatinine (μmol/L)	102.57±23.87
Ejection fraction (%)	30±6
Clinical characteristics	n (%)
Female gender	8 (25.8%)
Hypertension	9 (29%)
Diabetes	14 (45.16%)
Smoking	4 (12.9%)
Coronary heart disease	19 (61.3%)
Dilated cardiomyopathy	12 (38.7%)
Atrial fibrillation	4 (12.9%)
Prior catheterization	10 (32.25%)
Prior PCI	6 (19.35%)
Prior CABG	2 (6.45%)
Prior hospital admission for HF	10 (32.25%)
Recurrent ischemic chest pain*	4 (12.9%)
LBBB or CHB in ECG	18 (58%)
Starting or modifying drugs in last two months	23/31 (73.68%)
Primary indication	15/19 (78.9%)
Secondary indication	8/12 (66.7%)
Implantable cardioverter defibrillator	16
Primary indication	8/16 (50%)
Secondary indication	8/16 (50%)
Cardiac resynchronization therapy	15
Primary indication	11/15 (73.3%)
Secondary indication	4/15 (26.7%)
Compatibility of device decision with guidelines**	2/19 (9.67%)

CABG – coronary artery bypass graft; CHB – complete heart block; DBP – diastolic blood pressure; HF – heart failure; LBBB – left bundle branch block; PCI – percutaneous coronary intervention; SBP – systolic blood pressure.

* Three patients did not undergo coronary angiography. ** For primary prevention.

heart block [CHB]). Among 19 patients with a primary indication for device therapy, the decision of implantation was compatible with guidelines in two patients (9.67%) in form of following GDMT with up-titration until achieving maximum tolerated doses prior to device implantation. β -blockers, ACEI/ARBs, MRA and diuretics were significantly prescribed more in those who had a primary

prevention as an indication for device implantation while digoxin, statins, and antiplatelet therapy were more prescribed for those who had the device implantation for secondary prevention. β -blockers, statins, and antiplatelet therapy were significantly prescribed more in patients with ICD implantation while ACEI/ARBs, MRA, diuretics and digoxin were prescribed more in patients who received CRT implantation, as seen in Table 3. Multiple regression analysis revealed that higher pulse rate predicted more prescription of β -blockers 95% CI (0.0003–0.01), $p = 0.004$, age, gender, blood pressure and comorbidities did not predict prescription of GDMT, see Table 4.

Discussion

The current study reflects the real-world practice in treating patients with heart failure in a cardiac centre in Iraq. The fact that the issue is topical all over the world had been proven by similar registries from France, Spain and Germany with somewhat different results.⁸ However, in Iraq, it is only recently when locally conducted audits started to focus on medical therapy in heart failure in general,^{9,10} yet, current audit highlights the remarkable non-adherence to guidelines in applying GDMT (in terms of prescription and dose up-titration) in particular group of HF patients; those with HFrEF prior to implantation of cardiac device therapy.

In heart failure, ventricular arrhythmias are common and can range from asymptomatic premature ventricular contractions to sustained arrhythmias such as ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), or SCD. The most common arrhythmia that causes SCD in this population is VT degenerating into VF, yet, pump failure or mechanical complications of myocardial infarction (MI) rather than arrhythmic event cause SCD in some patients with HF,¹¹ which explains how crucial device therapy in heart failure is to decrease mortality. However, international guidelines^{6,7} recommended device ICD/CRT in HFrEF in primary prevention if there is no improvement in EF and/or symptoms of patients after three months or more of maximum tolerated GDMT providing that the patient is with good functional status and with expected life span longer than one year. Our study revealed significant underuse of ACEI/ARBs, β -blockers, and MRA in study population, earlier European registries of HF showed more adherence rate to GDMT in HF⁸ regarding β -blockers, ACEI/ARBs in real world practice in Germany, Spain and France, however, use of MRA in these registries is more variable, with less use than what is reported in our study.⁸ But these registries assessed the use of GDMT in HF patients according to NYHA class. Other studies^{12,13} which assessed use of GDMT in patients with HF prior to device implantation give more validated results to compare our results with, as it had been reported that patients who had device implantation for HF (ICD or CRT) had been treated with ACEI/ARBs more than our patients,¹² GDMT was applied in HF patients prior to device implantation in 51–71%,¹³ i.e. our study showed more patients to be treated with β -blockers and MRA but much less with ACEI/ARBs. The current study also revealed significant non-adherence to up-titration of GDMT up to maximum tolerated evi-

Table 2 – Baseline drug profile in patients with heart failure according to the indication of cardiac device therapy

Drug	Drug doses, mean±SD (mg/day)		p-value
	Primary prevention 19 (61.3%)*	Secondary prevention 12 (38.7%)*	
β-blockers	17/19 (89.5%)*	8/12 (66.7%)*	<0.0001
Up-titration to guideline maximum tolerated dose* 2/25 (8%)			
Carvedilol	19.7±12.2	9.4±5.3	
Metoprolol	50	50	
Bisoprolol	1.8±0.8	4.4±3.34	
ACEIs/ARBs	8/19 (42.1%)*	4/12 (33.3%)*	0.0002
Up-titration to guideline maximum tolerated dose* 2/12 (16.7%)			
Lisinopril	2.5	3.125±2.65	
Enalapril	2.5	–	
Ramipril	4.4±1.3	–	
Candesartan	16	–	
Losartan	50	–	
Telmisartan	–	80	
Valsartan	–	80	
Sacubitril/Valsartan	2/19 (10.5%)*	–	N/A
Dose	49/51	–	
Spironolactone	14/19 (73.7%)*	7/12 (58.3%)*	0.001
Up-titration to guideline maximum tolerated dose* 3/21 (14.28%)			
Dose	28.5±8.9	28.5±8.9	0.0007
Diuretics	16/19 (84.2%)*	9/12 (75%)*	
Furosemide	62.2±56	72±33.4	
Bumetanide	0.9±0.8	1	
Torsemide	10	–	
Hydrochlorothiazide	–	12.5	<0.0001
Digoxin	4/19 (21.1%)*	3/12 (25%)*	
Dose	0.25	0.25	
Statins	7/19 (36.9%)*	7/12 (58.3%)*	0.0007
Rosuvastatin	16.7±5.8	20	0.0002
Atorvastatin	30±11.5	52±26.8	
Antiplatelet	7/19 (36.9%)*	5/12 (41.7%)*	
Amiodarone	1/19 (5.3%)*	5/12 (41.7%)*	<0.0001

ACEIs – angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin receptor blockers; N/A – not applicable. * Data are presented as number (%).

Table 3 – Baseline drug profile in patients with heart failure according to the type of cardiac device

Drug	Drug doses, mean±SD (mg/day)		p-value
	Implantable cardioverter defibrillator 16 (51.6%)*	Cardiac resynchronization therapy 15 (48.4%)*	
β-blockers	13/16 (81.3%)*	12/15 (80%)*	0.007
Carvedilol	14.1±7.3	15±4.4	
Metoprolol	66.7±28.9	50	
Bisoprolol	4.3±3.5	2.5	
ACEIs/ARBs	3/16 (18.8%)*	9/15 (60%)*	0.0001
Lisinopril	1.9±0.9	5	
Enalapril	–	2.5	
Ramipril	–	4.4±1.3	
Candesartan	–	16	
Losartan	–	50	
Telmisartan	–	80	
Valsartan	80	–	
Sacubitril/Valsartan	2/16 (12.5%)*	–	N/A

Continued on next page

Table 3 – Baseline drug profile in patients with heart failure according to the type of cardiac device (Continued)

Drug	Drug doses, mean±SD (mg/day)		p-value
	Implantable cardioverter defibrillator 16 (51.6%)*	Cardiac resynchronization therapy 15 (48.4%)*	
Dose	49/51	–	
Spironolactone	9/16 (56.3%)*	12/15 (80%)*	0.004
Dose	25	31.3±11.3	
Diuretics	12/16 (75%)*	13/15 (86.7%)*	0.004
Furosemide	67.5±57.5	63.3±36.7	
Bumetanide	1	0.9±0.2	
Torsemide	10	–	
Hydrochlorothiazide	12.5	–	
Digoxin	3/16 (18.8%)*	4/15 (26.7%)*	<0.0001
Dose	0.25	0.25	
Statins	9/16 (56.3%)*	5/15 (33.3%)*	0.0002
Rosuvastatin	20	15±7.1	
Atorvastatin	46.7±27.3	33.3±11.5	
Antiplatelet	7/16 (43.8%)*	5/15 (33.3%)*	0.0001
Amiodarone	3/16 (18.8%)*	3/15 (20%)*	<0.0001

ACEIs – angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin receptor blockers; N/A – not applicable. * Data are presented as number (%).

Table 4 – Multivariate predictors of use of guideline directed medical therapy in patients with heart failure referred for cardiac device therapy

Predictor	Coefficient	Standard error	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p-value
β-blockers					
Age	–0.004	0.007	–0.02	0.01	0.57
Gender	0.01	0.19	–0.38	0.42	0.9
IHD	0.01	0.17	–0.35	0.38	0.9
Prior revascularization	–0.3	0.2	–0.57	0.38	0.52
Pulse rate	0.009	0.004	0.0003	0.01	0.04
SBP	–0.01	0.007	–0.02	0.002	0.1
DBP	0.02	0.014	–0.004	0.05	0.09
Ejection fraction	–0.01	0.01	–0.04	0.007	0.1
ACEIs/ARBs/Sacubitril-valsartan					
Age	–0.001	0.01	–0.02	0.02	0.8
Gender	0.2	0.2	–0.36	0.79	0.4
Hypertension	0.3	0.2	–0.3	0.9	0.3
CHD	0.3	0.2	–0.16	0.79	0.19
Diabetes	–0.3	0.2	–0.9	0.19	0.18
SBP	0.003	0.01	–0.01	0.02	0.7
DBP	–0.02	0.02	–0.07	0.02	0.2
Serum creatinine	–0.5	0.4	–1.4	0.3	0.2
Ejection fraction	0.001	0.019	0.03	0.04	0.9

Prior revascularization: either prior percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft. ACEIs – angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin receptor blockers; CHD – coronary heart disease; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

dence-based doses, which was consistent with other studies.^{14,15} The current study assessed different predictors for prescription of GDMT; neither age, gender, cardiovascular risk factors nor blood pressure can predict prescription of GDMT in HF, apart from higher pulse rate that increases prescription of β-blockers. The main predictors reported in other studies for GDMT prescription were absence of

chronic kidney diseases and presence of non-sustained VT,¹³ while the main reported predictors for underutilization of GDMT in HF were older age group, frail patients with multiple comorbidities fearing from side effects of drugs, higher renal indices, hyperkalaemia, lower body weight and patient non-compliance; all contributed to under-prescription of GDMT.^{12,13,15,16} Asthma and chronic

pulmonary diseases were reported to predict lower use of β -blockers in HF patients fearing from worsening of respiratory symptoms.¹⁵ Poor education, low socioeconomic status and absence of proper communication with the patients about their symptoms, prognosis and importance of drugs that we prescribe; all can contribute further to non-adherence to GDMT as patients' non-adherence is a common reported problem in HF¹⁷ that also needed to be addressed constantly in order to overcome it and improve outcomes.

The current study revealed that most of our patients (73.68%) had device therapy while their treatment was started or up-titrated within the last two months which contradicts guideline recommendation and it can be justified in secondary prevention cases but not in primary prevention cases that had their treatment started or modified recently in 78.9% in the current study. There is a critical waiting period of three months at least that should be considered for patients with newly diagnosed HFrEF after which reassessment of left ventricular function should be done prior to decision of device implantation.¹⁸ Moreover, patients with chronic HFrEF should be kept on maximum tolerated GDMT for at least three months prior to implantation of cardiac device^{6,7} to promote LV reverse remodeling. It had been suggested recently that in the context of underutilization of GDMT it is justified to wait up to one year after diagnosis of HFrEF prior to device implantation in order to allow for proper optimization of medical treatment, allowing the patient to have time to understand HF syndrome and its complications and allow the patient to understand the risks and benefits of device therapy.¹⁹ Accordingly, serious consideration should be taken before proceeding with device implantation for primary prevention in patients with HFrEF without optimizing GDMT.

Main limitation of this study is the small sample size, we recommend larger sample size in the future to further validate the results.

Conclusions

Current study disclosed the remarkable poor adherence to international guidelines in prescribing pharmacotherapy in patients with HFrEF prior to device implantation despite evidence-based recommendations, future plans are needed to bridge this practice gap and increase adherence of physicians to guidelines in treating this population, with emphasizing on proper patients' education in order to achieve better patients' outcomes, not mentioning reconciling with cost-effectiveness; the overlooked economic standpoint of healthcare policy.

Acknowledgements

The authors thank all the medical staff and lab workers at Ibn Al-Bitar Cardiac Center for their help during data collection process.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

References

1. Ponikowski P, Anker SD, Al Habib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4–25.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67–e492.
4. Levine PA, Stanton MS, Sims JJ. High quality performance of pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1667–1669.
5. Lee JH, Lee SR, Choi EK, et al. Temporal trends of cardiac implantable electronic device implantations: a nationwide population-based study. *Korean Circ J* 2019;49:841–852.
6. 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 J Heart Fail* 2016;18:891–975.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1495–1539.
8. Beygui F, Anguita M, Tebbe U, et al. A real-world perspective on the prevalence and treatment of heart failure with a reduced ejection fraction but no specific or only mild symptoms. *Heart Fail Rev* 2015;20:545–552.
9. Farhan HA, Ali MQ, Yaseen IF, et al. Pharmacotherapy in patients with heart failure: are we translating guidelines into clinical practice? *Eur J Heart Fail* 2020;22(S1):306.
10. Dakhil ZA, Farhan HA, Hasan HS. Oral Anticoagulation in Heart Failure with Atrial Fibrillation: Are We Taking the Right Steps Towards Guidelines? *J Card Fail* 2020;26:S94.
11. Hussein AA, Wilkoff BL. Cardiac implantable electronic device therapy in heart failure. *Circ Res* 2019;124:1584–1597.
12. Massoulié G, Chouki C, Mulliez A, et al. Effect of optimization of medical treatment on long-term survival of patients with heart failure after implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronization device implantation (from the French national EGB database). *Am J Cardiol* 2018;121:725–730.
13. Roth GA, Poole JE, Zaha R, et al. Use of Guideline-Directed Medications for Heart Failure Before Cardioverter-Defibrillator Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1062–1069.
14. Balakumaran K, Patil A, Marsh S, et al. Evaluation of a guideline directed medical therapy titration program in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018;22:1–5.
15. Chang HY, Wang CC, Wei J, et al. Gap between guidelines and clinical practice in heart failure with reduced ejection fraction: results from TSOC-HFrEF registry. *J Chin Med Assoc* 2017;80:750–757.
16. Gilstrap LG, Stevenson LW, Small R, et al. Reasons for guideline nonadherence at heart failure discharge. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008789.
17. Pelouch R, Voříšek V, Furmanová V, Solař M. The assessment of serum drug levels to diagnose non-adherence in stable chronic heart failure patients. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2019;62:52–57.
18. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018;138:e272–e391.
19. DeFilippis EM, Butler J, Vaduganathan M. Waiting Period Prior to ICD Implantation in Newly-Diagnosed HFrEF: A Window of Opportunity. *Circ Heart Fail* 2017;10:e004478.

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 známým 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 2× denně. Počáteční dávka by měla být užitá 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 2× denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2× denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2× denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2× denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2× denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném 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 antikoagulancii 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 systémově 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, 60×1 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 T8B7, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 11.1.2021 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně 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

PP-ELI-CZE-0051

Koronární nemoc srdečního štěpu v současnosti

(Cardiac allograft vasculopathy nowadays)

Tomáš Eckhardt, Michal Pazderník

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 11. 2020

Přijat: 17. 11. 2020

Dostupný online: 13. 1. 2021

Klíčová slova:

Intimální hyperplazie

Koronární nemoc srdečního štěpu

Optická koherenční tomografie

Transplantace

Keywords:

Cardiac allograft vasculopathy

Intimal hyperplasia

Optical coherence tomography

Transplantation

SOUHRN

Koronární nemoc srdečního štěpu (KNSŠ) je hlavní příčinou pozdní morbidity a mortality pacientů po transplantaci srdce a výrazně zkracuje jejich dlouhodobé přežití. Je pro ni typická difúzní koncentrická intimální hyperplazie, která se manifestuje ve formě časného stenotického postižení koronárních tepen. Diagnóza by měla být stanovena na základě kombinace nálezů a výsledků z neinvazivních a invazivních vyšetření. Léčebné možnosti jsou omezené, proto je prevence jejího rozvoje zcela esenciální. Tento článek pojednává o epidemiologii, příznacích, patogenezi, rizikových faktorech, diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Cardiac allograft vasculopathy is the main cause of late morbidity and mortality in heart transplant patients and significantly shortens their long-term survival. It is characterized by a diffuse concentric intimal hyperplasia, which manifests itself in the form of early stenotic coronary artery disease. The diagnosis should be made on the basis of a combination of findings from non-invasive and invasive examinations. Treatment options are limited, hence prevention of its development is crucial. This article discusses the epidemiology, symptoms, pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of this disease.

Úvod

Vaskulopatie štěpu byla po řadu let opomíjenou klinikou jednotkou a často je příliš pozdě diagnostikována jako nově vzniklá srdeční dysfunkce neznámé etiologie.¹ Na rozdíl od aterosklerotické ischemické choroby srdeční (ICHS) postihující nativní koronární tepny se vznikem fokálních, excentrických stenóz epikardiálních koronárních tepen je koronární nemoc srdečního štěpu (KNSŠ) v časných stádiích charakterizována difúzním ztluštěním intimy epikardiálních i intramyokardiálních tepen srdečního štěpu s následným zúžením průsvitu a uzavěrem malých tepen.² I přes pokrok v imunosupresivní terapii je toto onemocnění jednou z hlavních příčin pozdní mortality 5–10 let po srdeční transplantaci (32,3 %), převyšující příspěvky malignit (24,9 %) a infekcí (10,8 %).³ Na rozvoji tohoto onemocnění se podílí spektrum imunitních a neimunitních faktorů.⁴ Diagnóza by měla být stanovena na základě kombinace nálezů a výsledků z neinvazivních a invaziv-

ních vyšetření. Prevence a léčba KNSŠ je stále pouze omezená, a v některých případech selhání štěpu je nezbytná srdeční retransplantace.⁵ Tento článek pojednává o epidemiologii, příznacích, patogenezi, rizikových faktorech, diagnostice a léčbě tohoto onemocnění.

Epidemiologie

Po infekcích a rejekcích štěpu, které jsou typické pro časně období po ortotopické transplantaci srdce (OTS), jsou koronární nemoc srdečního štěpu spolu s maligními onemocněními vedoucími příčinami úmrtí v pozdním období (tj. více než jeden rok od transplantace).⁵ V prvním roku po transplantaci postihuje 8 % pacientů, po pěti letech se vyskytuje ve 30 % a až u poloviny příjemců je možné KNSŠ detekovat v období deseti let po transplantaci.⁶ Detekce známek KNSŠ v podobě progredujícího ztluštění intimální vrstvy koronárních tepen v prvním roce po transplantaci

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tomáš Eckhardt, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: tomas.eckhardt@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.105

představuje známku vysokého rizika pro budoucí kardio-vaskulární příhody.⁷

Klinické projevy

Během OTS dochází k přetěti postgangliových nervových axonů, proto je dárcovské srdce denervováno, a z toho pramení závažnost povahy KNSŠ. Typický projev koronární ischemie, angina pectoris, není proto u pacientů s KNSŠ přítomná. Existují však údaje o částečné reinervaci srdečního štěpu po letech od transplantace.⁸ Mezi projevy KNSŠ patří symptomy, které nemusejí být prvotně velmi specifické, patří mezi ně snížená tolerance námahy či dušnost. Z těch vážnějších se mohou vyskytnout arytmie, srdeční selhání, synkopa nebo akutní koronární syndrom či náhlá srdeční smrt. S ohledem na tuto skutečnost, je nutné se na pátrání a sledování eventuálních projevů KNSŠ v rámci pravidelných kontrol zaměřit. Stanovení diagnózy KNSŠ může být proto výzvou, a pravidelné kontroly pacientů po transplantaci srdce by měly být také doprovázeny elektrokardiografickým a echokardiografickým vyšetřením.

Patogeneze

KNSŠ je akcelerovaný fibroproliferativní proces, na jehož vzniku se podílejí imunologické a neimunologické faktory.⁴ Klíčovým bodem, na který tyto příčinné faktory působí, je cévní endotel, respektive jeho poškození. Endoteliální výstelka zajišťuje cévní homeostázu prostřednictvím vaskulárního tonu, protideštičkové aktivity a inhibice proliferace svalových buněk. U KNSŠ poškození endotelu zahajuje a spouští kaskádu nadměrných mechanismů opravy tkání zahrnující vaskulární proliferace buněk, fibrózy a remodelace.⁹ Hlavním podkladem rozvoje KNSŠ je proliferace a migrace hladkých svalových buněk z tunica media, akumulace a ukládání zánětlivých buněk a lipidů způsobující difuzní intimální zesílení.¹⁰

Intravaskulární zobrazovací metody prokázaly, že onemocnění rychle progreduje již během prvního roku po transplantaci¹¹ a má dvoufázovou reakci zahrnující počáteční intimální zesílení s expanzí membrana elastica externa, a tedy ještě s relativním ušetřením lumen tepny. Následně pak dochází ke konstriktivní remodelaci a zúžení lumen. Složení plátu se postupem času mění z fibrotického na ateromatózní, aterotrombotický až kalcifikovaný.¹²

Imunologické faktory

Po transplantaci srdce dochází ke komplexní imunologické reakci. Endoteliální buňky dárcovského srdce vytvářejí pro příjemce cizí HLA (human leukocyte antigens, lidské leukocytární antigeny), které jsou rozpoznány příjemcovými T-lymfocyty. Aktivované T-lymfocyty produkují cytokiny (interleukiny 2, 4, 5, 6, interferon gama, tumor nekrotizující faktor alfa), čehož následkem dochází k jejich proliferaci a změně regulace endoteliálních adhezivních molekul (intracelulární adhezivní molekuly [ICAM-1],

vaskulární intercelulární adhezivní molekula-1 [VCAM-1] a P-selektin). Výsledkem tohoto procesu je aktivace endotelu a migrace zánětlivých buněk. Poté, co makrofágy proniknou do intimální vrstvy, začnou produkovat cytokiny (interleukin-1 a interleukin-6, tumor nekrotizující faktor alfa) a růstové faktory (destičkové růstové faktory [PDGF], transformující růstový faktor [TGF] alfa a beta). Tyto látky způsobí přesun buněk hladkých svalů do intimy, proliferaci a vznik depozit extracelulární matrix.¹³ V rámci *in vitro* studií byla popsána úloha humorální imunity s vysokými titry HLA protilátek třídy 1 stimulujících proliferaci buněk endotelu a hladkých svalů cestou aktivace mTOR/S6 kinázy (mammalian target of rapamycin).¹⁴ Stejně tak dochází k redistribuci intracelulárního růstového faktoru fibroblastů do plazmatické membrány. Přítomnost HLA protilátek v cirkulaci je spojována s vyšší mírou rejekce a rozvoje KNSŠ.⁹ Recentně byl také dokonce popsán efekt donor specifických HLA protilátek na progresi mediální vrstvy koronárních tepen.¹⁵

Neimunologické faktory

Společnou podstatou neimunologických faktorů, která zvyšuje riziko vzniku KNSŠ, je dysfunkce endotelu, aktivace koagulace a podpora nespecifického zánětu. Mezi tyto faktory patří klasické kardiovaskulární rizikové faktory – věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti (BMI) příjemce, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kouření, dyslipidemie.⁵ Z dalších příčin můžeme jmenovat například ischemicko-reperfuční poškození či příčinu mozkové smrti dárce.¹⁶ Infekce cytomegalovirem (CMV) je další možnou příčinou rozvoje KNSŠ. Předpokládá se, že následkem infekce CMV dochází ke spuštění imunitní odpovědi vůči srdečnímu štěpu. Důsledkem je proliferace buněk zánětu a zvýšení hodnoty cytokinů a chemokinů,¹⁷ což podporuje aterogenní proces. CMV taky ovlivňuje vazodilataci zprostředkovanou endoteliální syntázou oxidu dusnatého (NOS) tím, že zvyšuje produkci inhibitoru této syntázy, kterým je asymetrický dimethylarginin (ADMA). Existují taky důkazy o schopnosti CMV způsobit imunitně zprostředkované poškození endotelu.⁹

Negativní vliv sinusové tachykardie na rozvoj KNSŠ se u denervovaných štěpů, kdy převládá efekt sympatiku, spíše neprokázal.¹⁸

Diagnostika

Pravidelné sledování a lékařské kontroly jsou pro včasnou diagnostiku KNSŠ nezbytné, jelikož jsou pacienti po denervaci štěpu většinou bez příznaků. Diagnostika klinicky němé KNSŠ je vždy velkou výzvou. V rámci neinvazivních zobrazovacích metod neexistuje žádné vyšetření, které by mělo dostatečnou senzitivitu či specifitu na potvrzení přítomnosti KNSŠ. Na druhou stranu invazivní vyšetřovací metody s sebou vždy nesou rizika samotného intervenčního výkonu.

Neinvazivní zobrazovací metody

Elektrokardiogram (EKG) – základní vyšetření, jakým je EKG, má velmi limitovanou výpovědní hodnotu s ohledem

na četné abnormality, které se u pacientů po transplantaci na záznamu mohou vyskytovat, např. patologické vlny Q, elevace nebo deprese úseku ST a inverze vln T.¹⁹

Klidové echokardiografické vyšetření může detekovat sníženou funkci levé komory srdeční nebo poruchy kinetiky jako následek ischemie myokardu.

Zátěžová echokardiografie s využitím dobutaminu může výše uvedené patologické nálezy zvýraznit a má z neinvazivních metod nejvyšší výpovědní hodnotu. Senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota proti intravaskulárnímu ultrazvuku (IVUS) byla 72 %, 83 %, 88 % a 62 %.²⁰ Hodnocení myokardiálního strainu či použití kontrastní echokardiografie při hodnocení koronární průtokové rezervy jsou modalitami, které jsou v poslední době častěji používány ke zvýšení diagnostické přesnosti.⁵

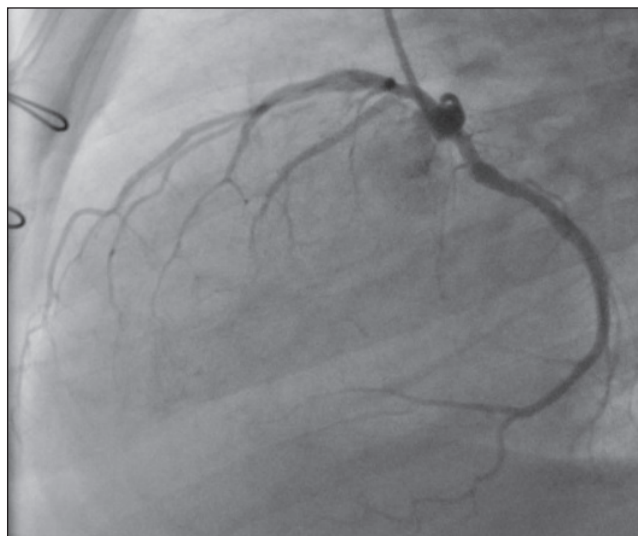
CT angiografie (CTA) je atraktivní nově nastupující zobrazovací metoda vhodná ke sledování rozvoje KNSŠ, jež má potenciál v budoucnu nahradit klasickou invazivní koronární angiografií. Možnými překážkami jejího širokého přijetí je negativní vliv vysoké klidové srdeční frekvence na kvalitu obrazu, prostorové rozlišení, které omezuje hodnocení tepen v průměru menších než 2 mm, potřeba použití jodové kontrastní látky a radiační expozice. Metaanalýza 13 studií zahrnujících 615 pacientů ukázala, že oproti konvenční angiografii dokázala CTA detekovat významnou KNSŠ se senzitivitou 94 %, specifitou 92 %, negativní prediktivní hodnotou 99 %, pozitivní prediktivní hodnotou 67 % a diagnostickou přesností 94 %.²¹ S nadšením bylo nedávno představeno neinvazivní hodnocení frakční průtokové rezervy jako součásti CTA, tato technologie v sobě nese potenciál poskytnout v budoucnu současně neinvazivní funkční a anatomické hodnocení.²²

Dalšími neinvazivními zobrazovacími metodami, které se však v České republice u pacientů po transplantacích neprovádějí, jsou pozitronová emisní tomografie, tomografická scintigrafie či magnetická rezonance.²¹

Invazivní zobrazovací metody

Selektivní koronarografie (SKG) je zlatým standardem v detekci KNSŠ.⁹ Přes její prognostickou užitečnost, je však toto vyšetření limitováno neschopností vizualizace mimo arteriální lumen. V případě difuzního koncentrického postižení a rozsáhlé remodelace cév u pacientů s KNSŠ je tedy její diagnostická přesnost omezená. Další limitací je potřeba použití jodové kontrastní látky, která může způsobit zhoršení již tak fragilních ledvinových funkcí. Časový harmonogram provádění SKG se u transplantacních center liší, v ČR se typicky provádí v 1. a 12. měsíci po transplantaci.²³ V případě, že je vysloveno podezření na KNSŠ, je provedení SKG indikováno *ad hoc*. Angiografie může odhalit intraluminální stenózy či zpomalení toku v koronárním řečišti, a to zejména v jeho distální povodí (obr. 1). K odlišení koronárního vazospasmu od postižení KNSŠ se využívá aplikace vazodilatačně působících látek. Tabulka 1 nám představuje klasifikační nomenklaturu KNSŠ vydanou Mezinárodní společností pro transplantace srdce a plic (ISHLT) v roce 2010.⁹

Intravaskulární ultrazvuk (IVUS) je důležitou zobrazovací metodou v detekci angiograficky němé KNSŠ. Jeho předností je možnost detekovat patologické koncentrické ztlustění koronární tepny, dokáže zhodnotit rozmě-



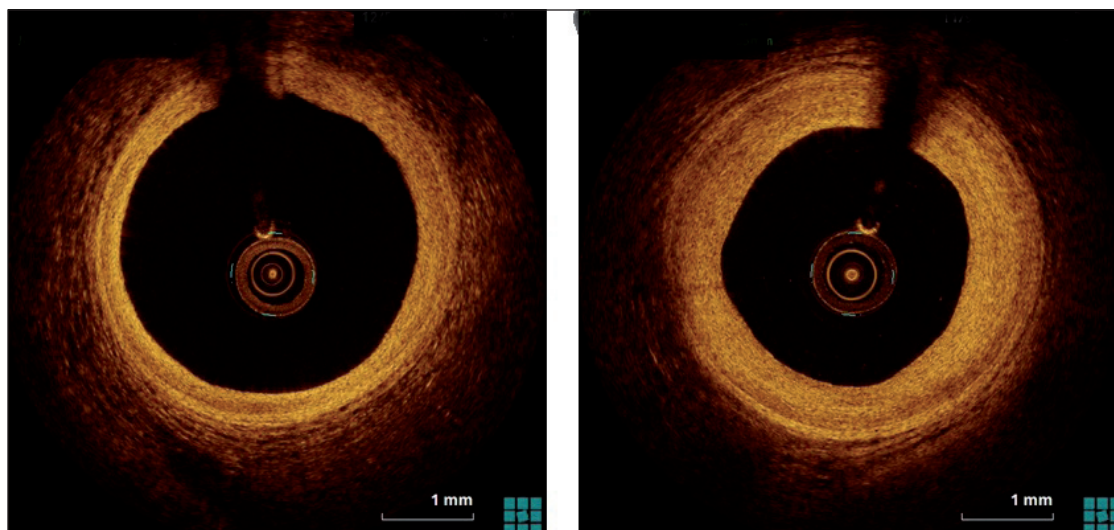
Obr. 1 – Koronární nemoc srdečního štěpu u pacienta čtyři roky po transplantaci srdce. Selektivní koronarografie levé koronární tepny: nerovnosti kmene, na ramus interventricularis anterior proximálně stenóza kolem 50–60 %, stenózy do 50 % na ramus circumflexus a ramus marginalis sinister, periferie všech větví je vychudlá a amputovaná.

Tabulka 1 – Klasifikační systém pro koronární nemoc srdečního štěpu dle ISHLT

Stupeň závažnosti	Angiografická kritéria
CAV 0 – nevýznamný	Žádná detekovatelná stenóza
CAV 1 – mírný	Stenóza ACS < 50 % nebo stenóza primární větve < 70 % nebo stenóza vedlejší větve < 70 %
CAV 2 – střední	Stenóza ACS < 50 % nebo stenóza jedné z primárních větví ≥ 70 % nebo izolovaná stenóza vedlejší větve ve dvou povodích ≥ 70 %
CAV 3 – závažný	Stenóza ACS ≥ 50 % nebo ≥ 2 primární větve se stenózou ≥ 70 % nebo izolovaná stenóza vedlejší větve ve třech povodích nebo CAV 1 nebo CAV 2 se známkami dysfunkce srdečního štěpu (EF LK ≤ 45 %) nebo známkami významné restrikce

Primární větev – označení pro proximální a střední třetinu RIA, RC, RIM a dominantní ACD. Vedlejší větev – označení pro úseky distální třetiny primárních větví nebo jakýkoliv segment s velkým septálním perforátorem, diagonální větve a ramus marginalis nebo nedominantní ACD. Restriktivní fyziologie srdečního štěpu – symptomatické srdeční selhání s echokardiografickým poměrem rychlosti E/A > 2, časem izovolumetrické relaxace kratším než 60 ms, restriktivními hemodynamickými nálezy včetně tlaku v pravé síni > 12 mm Hg, plicním kapilárním tlakem v zaklínění > 25 mm Hg, srdečním výdejem < 2 l/min/m².

ACD – arteria coronaria dextra; ACS – arteria coronaria sinistra, levá věnčitá tepna; CAV – cardiac allograft vasculopathy, koronární nemoc srdečního štěpu; EF LK – ejekční frakce levé komory; ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation; RC – ramus circumflexus; RIA – ramus interventricularis anterior; RIM – ramus intermedius.



Obr. 2 – OCT vyšetření s průkazem extrémně rychlé progresse intimální hyperplazie u pacienta již jeden rok po transplantaci srdce (vlevo OCT v prvním měsíci po OTS, vpravo kontrolní vyšetření OCT ve 12. měsíci po OTS)

ry lumen tepny, vzhled a tloušťku intimy a medie (IMT). Za patologické se považuje již ztlustění IMT nad 0,3 mm. Signifikantní je ztlustění IMT nad 0,5 mm, které, pokud je detekováno v prvním roce po OTS, může být spojeno s významně vyšší pravděpodobností vzniku úmrtí ze všech příčin, infarktu myokardu a z následného vzniku angiograficky významné KNSŠ.⁷ Hodnocení maximální tloušťky IMT také dokáže dobře predikovat pravděpodobnost rychle progredující KNSŠ.²⁴ Nevýhodou IVUS je menší dostupnost, vyšší časová náročnost vyšetření, periprocedurální riziko a vyšší cena. V detekci KNSŠ má IVUS nezastupitelnou úlohu, a to hlavně v případech nevysvětlitelného selhání štetpu při absenci známek rejekce a normálním koronarografickém nálezem.

Optická koherenční tomografie (OCT) je v současnosti nejsenzitivnější metodou hodnocení KNSŠ. Oproti IVUS disponuje desetinásobně vyšším rozlišením (10–20 μ m) a poskytuje v jistém smyslu až obraz připomínající virtuální histologii. Nevýhodou je nutnost intrakoronárního podávání kontrastní látky. OCT od sebe dokáže precizně odlišit intimální a mediální vrstvu koronárních tepen a následně je i kvantifikovat, což může pomoci při diagnostice časné progresse tohoto onemocnění (obr. 2).¹¹

Kromě tohoto kvantitativního hodnocení KNSŠ však také dokáže tepny zhodnotit i kvalitativně, a to s velkou precizností. Můžeme sledovat lipidové pooly související s klasickými aterosklerotickými pláty, kalcifikace, vrstvené fibrotické pláty („layered fibrotic plaque“) pravděpodobně odpovídající následku opakované intramurální trombózy a tzv. světlé skvrny („bright spots“) naznačující chronickou rejekci následkem infiltrace makrofágy.²⁵ Bylo zjištěno, že nejsilnějšími prediktory progresse nefatální KNSŠ byla míra vrstvených fibrotických plátů a světlých skvrn.²⁵

V tabulce 2 přinášíme základní charakteristiku dvou nejpřesnějších diagnostických metod KNSŠ.

Endomyokardiální biopsie (EMB) v současnosti slouží jako doplňující vyšetření při detekci KNSŠ. V případě, že je při EMB zjištěna patologie v mikrovaskulárním povodí, může mít prognostický význam. Dle jedné monocentrické studie, při které byly histologickým rozbohem analyzovány vzorky z EMB v rámci rutinních kontrol v prvním roce OTS, bylo zjištěno, že přítomnost stenotického postižení mikrovaskulárního řečiště byla spojena se snížením celkového přežití (10,9 versus 13,4 roku) a zvýšeného rizika fatálních kardiálních příhod (96 % versus 99 % v prvním roce a 76 % versus 90 % po deseti letech).²⁶

Tabulka 2 – Porovnání IVUS a OCT vyšetření

Parametr	IVUS	OCT
Rozlišovací schopnost	< 40 μ m u nejmodernějších zařízení	< 10 μ m
Penetrace	4–8 mm	2–3 mm
Kvantifikace objemu plátu	Možná díky vysoké penetraci	Obtížná u širokých plátů
Zobrazení přítomnosti remodelace	Možná díky vysoké penetraci	Obtížná u širokých plátů
Zobrazení vlastností vulnerabilního plátu	Obtížná pro nedostatečné rozlišení	Možná díky vysokému rozlišení
Použití kontrastní látky	Nevyžaduje	Potřeba eliminace přítomnosti krve z lumen tepny
Detekce trombu	Obtížná	Jednodušší
Cena	Přibližně 30 tisíc Kč za jeden IVUS katétr	Přibližně 30 tisíc Kč za jeden OCT katétr

IVUS – intravaskulární ultrazvuk; OCT – optická koherenční tomografie.

V neposlední řadě se mohou k diagnostice KNSŠ použít metody analyzující koronární mikrocirkulaci – koronární průtoková rezerva (CFR) a frakční průtoková rezerva (FFR).⁵

Prevence a léčba

Management KNSŠ je zaměřen na primární prevenci, užití pravidelných zobrazovacích metod a včasnou léčbu. Zcela esenciální je ovlivnění klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, jako je nadváha, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie a kouření.

Kyselina acetylsalicylová

Empirické podávání přípravků s obsahem kyseliny acetylsalicylové (ASA) se opírá o předpoklad, že v oblastech poškození endoteliální vrstvy dochází k tvorbě trombů.²⁷ Několik studií *in vitro* prokázalo zvýšenou reaktivitu krevních destiček izolovaných od pacientů po transplantaci srdce, která byla typická zvýšenou tvorbou imunitních povrchových markerů aktivace stejně jako zvýšenou aktivitou po stimulaci. Ve studii se 120 pacienty po transplantaci srdce Kim a spol. prokázali, že i přes vysokou zátěž rizikových faktorů pro KNSŠ u pacientů užívající přípravek s obsahem kyseliny acetylsalicylové (ASA) byl silný inverzní vztah k rozvoji střední až těžké KNSŠ při pětiletém angiografickém sledování.²⁸ Jiná studie posuzovala po dobu 15 let efekt časného nasazení ASA, podávané od prvního měsíce po transplantaci srdce. U 97 pacientů užívajících ASA, kteří byli srovnáváni se skupinou 109 pacientů, kteří ASA neužívali, byla míra výskytu KNSŠ u pacientů užívajících kyselinu acetylsalicylovou šestinásobně nižší (7 % versus 37 %).²⁹

Statiny (hypolipidemika)

Statiny jsou standardní léčbou pacientů po OTS, zlepšují přežití a snižují incidenci a závažnost KNSŠ.³⁰ V literatuře existují pozitivní zkušenosti s využitím pravastatinu a simvastatinu.³¹ Na našem pracovišti jsou pacienti léčení atorvastatinem, u kterého se snažíme o maximalizaci dávek dle pravidelných laboratorních a klinických kontrol.

Imunosupresiva

Inhibitory mTOR tlumí proliferaci T-lymfocytů a B-lymfocytů, mezi které patří everolimus a sirolimus. Svým účinkem také inhibují proliferaci cévní hladké svaloviny a proliferaci fibroblastů. Oba přípravky prokázaly konzistentní příznivé účinky v prevenci rozvoje KNSŠ.³²

Ve studii porovnávající efekt kombinace cyklosporinu A s mykofenolátem s kombinací cyklosporinu A a azathioprinu došlo ve skupině využívající mykofenolát k redukci tříleté mortality nebo ztráty štěpu o 35 %.³³

Vazodilatancia

V literatuře se uvádí využití diltiazemu, který v jedné studii snížil pětiletou pravděpodobnost rozvoje KNSŠ o 26 %.³⁴

Použití inhibitorů ACE pomáhá snížit úroveň mikrovaskulární endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a aktivace endotelinu, a tím pádem má pozitivní vliv na zpomalení progresu tvorby plátů v dárcovském srdci.³⁵

Ganciklovir

Absence adekvátní profylaxe CMV je spojena s větší progresí zúžení lumen koronárního řečiště.³⁶ Právě zvládnutí subklinické replikace CMV po transplantaci může ovlivnit rejekci srdečního štěpu. Podávání gancikloviru tak pomáhá redukovat progresi KNSŠ.³⁷

Revaskularizace

Revaskularizace pro KNSŠ je většinou limitována difúzním koronárním postižením. Perkutánní koronární intervence (PCI) je většinou provedena pouze s cílem ošetřit významné fokální postižení. Zkušenosti s implantací stentů do věnčitých tepen pacientů po transplantaci nejsou dostatečné. Četnost restenóz po PCI u pacientů s KNSŠ je vysoká.^{38,39} Z dostupných dat je známo, že katetrizační intervence jsou zatíženy nižším rizikem mortality v porovnání s chirurgickou revaskularizací myokardu. Chirurgická revaskularizace myokardu je spojena s vysokým periprocedurálním rizikem až do 40 %.⁵ Výsledky revaskularizace jsou střednědobé.^{40,41} Rizikem pro pacienta ale nadále zůstává další progresi nemoci s nutností katetrizační intervence nebo potřebou opětovného chirurgického zákroku.

Retransplantace

Poslední a definitivní možností zůstává retransplantace srdce, která má však horší výsledky s kratším přežitím, než když se jedná o první transplantaci.^{42,43} Retransplantace je možností pouze pro přísně selektovanou skupinu pacientů s významnou KNSŠ.

Závěr

Koronární nemoc srdečního štěpu představuje významný patologický proces multifaktoriální etiologie, který je pro svůj často asymptomatický charakter a plíživou progresi významnou příčinou morbidit a mortality pacientů po transplantaci srdce. Časná diagnostika a standardizované preventivně-léčebné metody nám v současné době dokážou tento proces většinou pouze zpomalit. Pouze další pečlivé studium, nejlépe ve formě prospektivních randomizovaných studií, nám může pomoci toto onemocnění lépe pochopit a i následně účinně léčit.

Literatura

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996–1008.
2. Lu WH, Palatnik K, Fishbein GA, et al. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1044–1050.
3. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1037–1046.
4. Caforio AL, Tona F, Fortina AB, et al. Immune and nonimmune predictors of cardiac allograft vasculopathy onset and severity: multivariate risk factor analysis and role of immunosuppression. *Am J Transplant* 2004;4:962–970.

5. Skorić B, Čikeš M, Ljubas Maček J, et al. Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis. *Croat Med J* 2014;55:562–576.
6. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056–1066. Erratum in: *J Heart Lung Transplant* 2020;39:91.
7. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131–2141.
8. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997;96:2069–2077.
9. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, et al. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:80–91.
10. Pober JS, Jane-wit D, Qin L, Tellides G. Interacting mechanisms in the pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1609–1614.
11. Pazdernik M, Chen Z, Bedanova H, et al. Early detection of cardiac allograft vasculopathy using highly automated 3-dimensional optical coherence tomography analysis. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:992–1000.
12. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;104:653–657.
13. Kummer L, Zaradzki M, Vijayan V, et al. Vascular Signaling in Allogeneic Solid Organ Transplantation – The Role of Endothelial Cells. *Front Physiol* 2020;11:443.
14. Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009;9:2459–2465.
15. Pazdernik M, Bedanova H, Chen Z, et al. Donor specific anti-HLA antibodies and cardiac allograft vasculopathy: A prospective study using highly automated 3-D optical coherence tomography analysis. *Transpl Immunol* 2020 Oct 15;101340. doi: 10.1016/j.trim.2020.101340. Epub ahead of print.
16. Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(3 Pt 2):S124–S132.
17. Nikolova AP, Kobashigawa JA. Cardiac Allograft Vasculopathy: The Enduring Enemy of Cardiac Transplantation. *Transplantation* 2019;103:1338–1348.
18. Pazdernik M, Wichterle D, Chen Z, et al. Heart rate and early progression of cardiac allograft vasculopathy: A prospective study using highly automated 3-D optical coherence tomography analysis. *Clin Transplant* 2020;34:e13773.
19. Pickham D, Hickey K, Doering L, et al. Electrocardiographic abnormalities in the first year after heart transplantation. *J Electrocardiol* 2014;47:135–139.
20. Sade LE, Eroğlu S, Yüce D, et al. Follow-up of heart transplant recipients with serial echocardiographic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:531–539.
21. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, et al. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1992–2004.
22. Budde R, Nous F, Roest S, et al. Non-Invasive Functional Coronary Artery Evaluation by CT-Derived Fractional Flow Reserve (FFR_{CT}) in Heart Transplant Patients. *J Heart Lung Transplantation* 2020;39(Suppl.):S62.
23. Maxian R, Kautzner J, Málek I, et al. Časná progresse vaskulopatie srdečního štěpu hodnocená kvantitativní koronární angiografií: monocentrická prospektivní studie. *Cor Vasa* 2018;60:e59–e65.
24. Chen Z, Pazdernik M, Zhang H, et al. Quantitative 3D Analysis of Coronary Wall Morphology in Heart Transplant Patients: OCT-Assessed Cardiac Allograft Vasculopathy Progression. *Med Image Anal* 2018;50:95–105.
25. Clemmensen TS, Holm NR, Eiskjær H, et al. Layered Fibrotic Plaques Are the Predominant Component in Cardiac Allograft Vasculopathy: Systematic Findings and Risk Stratification by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:773–784.
26. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, et al. Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation* 2007;116:1274–1282.
27. Dzeshka MS, Shantsila A, Lip GY. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:83.
28. Kim M, Bergmark BA, Zelniker TA, et al. Early aspirin use and the development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1344–1349.
29. Peled Y, Lavee J, Raichlin E, et al. Early aspirin initiation following heart transplantation is associated with reduced risk of allograft vasculopathy during long-term follow-up. *Clin Transplant* 2017;31(12). doi: 10.1111/ctr.13133.
30. Paraskevas KI. Applications of statins in cardiothoracic surgery: more than just lipid-lowering. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:377–390.
31. Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1609–1614.
32. Arora S, Andreassen AK, Karason K, et al. SCHEDULE (Scandinavian Heart Transplant Everolimus De Novo Study With Early Calcineurin Inhibitors Avoidance) Investigators. Effect of Everolimus Initiation and Calcineurin Inhibitor Elimination on Cardiac Allograft Vasculopathy in De Novo Heart Transplant Recipients. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004050.
33. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:517–525.
34. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164–170.
35. Steinhilff S, Pehlivanli S, Bakovic-Alt R, et al. Beneficial effects of quinaprilat on coronary vasomotor function, endothelial oxidative stress, and endothelin activation after human heart transplantation. *Transplantation* 2004;77:1859–1865.
36. Fearon WF, Potena L, Hirohata A, et al. Changes in coronary arterial dimensions early after cardiac transplantation. *Transplantation* 2007;83:700–705.
37. Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy: central role of endothelial injury leading to transplant “atheroma”. *Transplantation* 2003;76:891–899.
38. Jonas M, Fang JC, Wang JC, et al. In-stent restenosis and remote coronary lesion progression are coupled in cardiac transplant vasculopathy but not in native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:453–461.
39. Simpson L, Lee EK, Hott BJ, et al. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1211–1217.
40. Patel VS, Radovancevic B, Springer W, et al. Revascularization procedures in patients with transplant coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:895–901.
41. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:268–274.
42. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *Transplantation* 2000;70:606–612.
43. Topkara VK, Dang NC, John R, et al. A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1745–1750.

Kardiovaskulární telerehabilitace: pohybový trénink na dálku pod dohledem

(Cardiovascular telerehabilitation: remotely monitored physical exercise)

Ladislav Baťalík

Rehabilitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 8. 2020

Přepřeván: 31. 8. 2020

Přijat: 6. 9. 2020

Dostupný online: 25. 1. 2021

Klíčová slova:

Ischemická choroba srdeční
Kardiovaskulární rehabilitace
Telemonitoring
Telerehabilitace

SOUHRN

Kardiovaskulární rehabilitace (KR) představuje prostřednictvím programů založených na specializovaných nemocničních centrech účinný komplexní prvek v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou ischemická choroba srdeční a srdeční selhání. Komplexní KR snižuje morbiditu i mortalitu a zvyšuje kvalitu života kardiologických pacientů. Navzdory výhodám, které přináší, je účast pacientů na rehabilitačních programech nízká. Kromě nízké míry využití a dokončení programu KR nejsou u velké části pacientů s kardiovaskulárním onemocněním dosaženy cíle sekundární prevence, což představuje prostor pro zlepšení. Kardiovaskulární telerehabilitace může vyřešit několik bariér, které brání využívání programů KR. V telerehabilitaci bývá jedna nebo více složek KR poskytována mimo specializované nemocniční centrum prostřednictvím telemonitoringu, e-learningu a telekoučingu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Aktuální klinické studie ukazují, že kardiovaskulární telerehabilitace je bezpečná, nákladově efektivní a účinná alternativa ve zlepšování funkční kapacity a kvality života u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Rozvoj a implementace kardiovaskulární telerehabilitace je obecně podporována Evropskou asociací preventivní kardiologie, obzvláště v současné globální situaci s pandemií COVID-19 nabývá toto téma na stále větším významu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Cardiovascular rehabilitation (CR) is a useful comprehensive approach in the secondary prevention of cardiovascular diseases such as coronary artery disease and heart failure through programs based on specialized hospital centers. Comprehensive CR reduces morbidity and mortality and increases the quality of life of cardiac patients. Despite the benefits it brings, patient participation in rehabilitation programs is low. In addition to the low utilization rate and completion of the CR program, the goals of secondary prevention in a large proportion of heart patients are not achieved. This condition seems to be an opportunity for improvement. Cardiovascular telerehabilitation can have an impact on barriers that prevent the use of CR programs. In telerehabilitation, one or more components of CR are distributed outside a specialized hospital center through telemonitoring, e-learning, or telecoaching. Current clinical studies show that cardiovascular telerehabilitation is a safe, cost-effective, and efficient alternative in improving functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease. The development and implementation of cardiovascular telerehabilitation are generally supported by the European Association of Preventive Cardiology, especially in the current global situation with the COVID-19 pandemic; this topic is becoming increasingly important.

Keywords:

Cardiovascular rehabilitation
Coronary artery disease
Telemonitoring
Telerehabilitation

Adresa pro korespondenci: Mgr. Ladislav Baťalík, Ph.D., CRFC, Rehabilitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, Brno 625 00,

e-mail: batalik.ladislav@fnbrno.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.083

Úvod

Práce popisuje význam a hlavní složky kardiovaskulární telerehabilitace (TR), dále diskutuje její důsledky pro klinickou praxi a doporučení pro další rozvoj. Multidisciplinární kardiovaskulární rehabilitace (KR) snižuje morbiditu a mortalitu a zvyšuje kvalitu života kardiologických pacientů.^{1–3} Ambulantní KR představuje komplexní intervenci, při níž je pacientům nabízen individualizovaný program probíhající ve specializovaném nemocničním centru. Ambulantní program se může skládat z jedné nebo více složek či terapií (tj. pohybový trénink, psychosociální podpora,



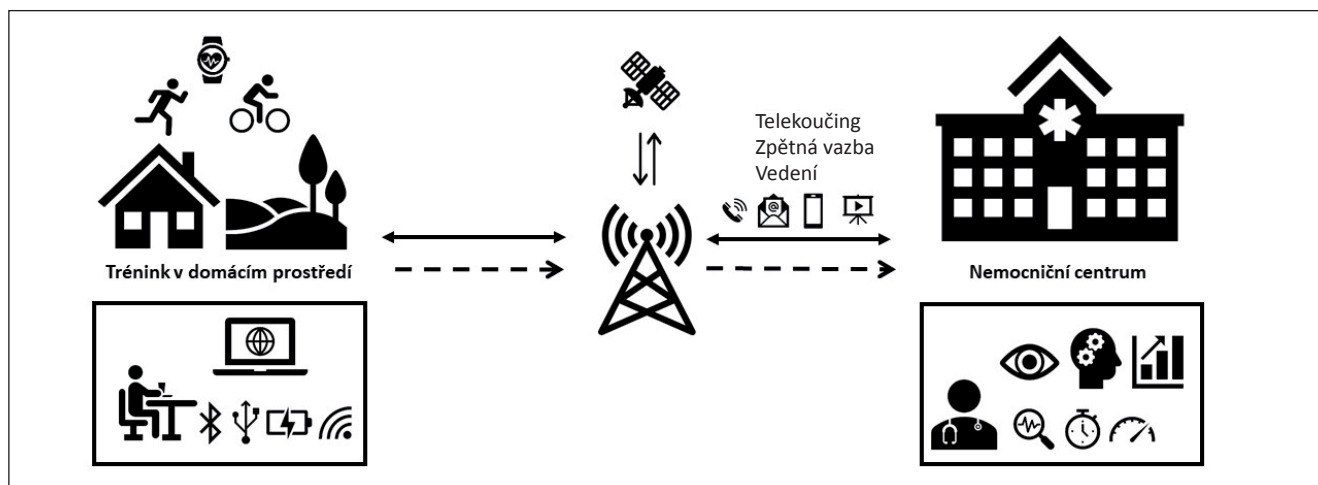
Obr. 1 – Základní složky kardiovaskulární rehabilitace.^{4,7} Obrázek zobrazuje základní složky komplexních programů kardiovaskulární rehabilitace, které snižují riziko budoucí kardiovaskulární události.

Tabulka 1 – Indikace do programu kardiovaskulární rehabilitace⁴

Akutní koronární syndrom
Chronický koronární syndrom
Chronické srdeční selhání
Kardiomyopatie
Vrozené srdeční vady
Onemocnění srdečních chlopní
Transplantace srdce
Mechanická srdeční podpora
Implantace kardiostimulátoru-defibrilátoru
Ischemická choroba dolních končetin
Tranzitorní ischemická ataka
Diabetes
Hypertenze
Fibrilace síní

terapie pro odvykání kouření, nutriční poradenství) (obr. 1).^{4,5} Doba trvání rehabilitačního programu je v České republice přibližně 12 týdnů a jeho obsah je založen na individuálním posouzení kardiovaskulárních rizikových faktorů.⁶ Programy KR byly primárně vyvinuty pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), avšak v poslední době se jeví jako vhodné i pro další skupiny pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) (tabulka 1). Navzdory prokázaným výhodám i silným doporučením (třída IA) se programů KR účastní přibližně čtvrtina vhodných pacientů s onemocněním ICHS.^{7–10} Důvody tohoto stavu jsou především nedostatečná informovanost pacientů od zdravotnických pracovníků, omezená síť specializovaných center zabývajících se KR.^{11,12} Následnou výzvou je také problematika vysoké míry předčasných ukončení programů KR samotnými pacienty. Přibližně 25 % pacientů opustí program předčasně.¹³ Důvody předčasného ukončení byly vyhodnoceny u pacientů s ICHS a zahrnují věk, profil kardiovaskulárního rizika a socioekonomický status.^{14,15} Individuální postoje pacientů ke KVO nebo zdravotnickým službám mohou vést k ukončení léčebně-preventivního procesu a naznačují, že pacienti by mohli mít z individuálně vytvořených programů prospěch.¹⁶ Dále kromě malé výtěžnosti a nízké míry dokončení programů KR nejsou u velké části pacientů s KVO dosaženy cíle sekundární prevence, což může představovat další prostor ke zlepšení.¹³

Kardiovaskulární TR může vyřešit několik bariér, které brání využívání programů KR, a to jak na úrovni individuální, tak systémové.^{17–19} Nejčastěji hovoříme o bariérách dopravy, době trvání programu nebo o omezeném počtu specializovaných center zajišťujících KR s odborným dohledem. V kardiovaskulární TR se jedna nebo více složek KR poskytuje mimo nemocniční centrum, a to prostřednictvím telemonitoringu, e-learningu a telekóuchingu pacientů (obr. 2). Využívají se k tomu moderní telekomunikační technologie, jako jsou internet a telefonické či vizuální konzultace. Individuální rehabilitační data (denní pohybová aktivita, srdeční frekvence [SF], tělesná hmotnost nebo příjem živiny) jsou monitorována a využívána tak, aby pacientovi poskytla pochoptitelnou zpětnou vazbu, edukaci a současně zajistila bezpečné vedení zdravotnickým pracovníkem.²⁰ Tabulka 2 uvádí přehled nejnovějších studií kardiovaskulární TR a ukazuje, že je bezpečnou a efektivní alternativou k ambulantní KR u pacientů s ICHS.^{21–26} Implementací TR lze snížit náklady na zdravotní péči v důsledku snížené práceneschopnosti pacientů a míry rehospitalizace.^{25,27} Diskuse na toto téma nabírá na významu v současné globální pandemii COVID-19 o to více, že dochází k omezování úrovně pohybové aktivity, sociální izolaci a rovněž uzavření řady rehabilitačních center.²⁸ Nynější situace mnohým pacientům neumožňuje podílet se na optimalizaci sekundární prevence a fyzického výkonu. Jedná se tedy o velkou výzvu k vytvoření alternativ, jako je TR pro všechny relevantní kardiologické pacienty, kteří nejsou schopni pravidelně navštěvovat KR centra po ukončení pandemie COVID-19.²⁹ Rozvoj a implementace kardiovaskulární TR je podporována a považována Evropskou asociací preventivní kardiologie za hodnotnou složku sekundární prevence.^{4,30}



Obr. 2 – Schéma kardiovaskulární telerehabilitace.²⁰ Schéma ukazuje pohybový trénink na dálku pod dohledem z nemocničního centra prostřednictvím telemonitoringu a telekoachingu. Obrázky a ikony jsou zobrazeny jako telerehabilitační forma využívající telemedicínské technologie.

Tabulka 2 – Přehled aktuálních studií kardiovaskulární telerehabilitace u pacientů s ICHS^{21–26}

Studie (rok, země)	Uspořádání intervence	Účastníci	Telemonitoring	Předpis pohybové aktivity	Zpětná vazba	Míra dokončení, %	Aerobní kapacita
Avila a spol. ²¹ (2019, Belgie)	RCT (1 : 1 : 1), 12 týdnů, III. fáze KR	N = 90, věk 59 let	Hrudní senzor, monitor SF, webová aplikace	TSF 70–80 % HRR, 150 min/týden	Telefonní hovor/e-mail, 1/týden	TR = 94, AKR = 100	TR = AKR
Batalík a spol. ²³ (2020, Česká republika)	RCT (1 : 1), 12 týdnů, II. fáze KR	N = 56, věk 57 let	Monitor SF, zápečtní senzor, webová aplikace	TSF 70–80 % HRR, 60 min, 3/týden	Telefonní hovor, 1/týden	TR = 88, AKR = 84	TR = AKR
Bravo-Escobar a spol. ²² (2017, Španělsko)	RCT (1 : 1), 8 týdnů, II. fáze KR	N = 28, věk 56 let	Biometrická EKG vesta, smartphone, internet	TSF 70–80 % HRR, 60 min, 2/týden	Návštěva v ambulanci KR, 1/týden	TR = 93, AKR = 100	TR = AKR
Frederix a spol. ²⁴ (2017, Belgie)	RCT (1 : 1), 24 týdnů, II. + III. fáze KR	N = 140, věk 61 let	Akcelerometr, webový servis, internet	TSF 1-VT, 45–60 min, 2/týden	E-mail/SMS 1/týden	TR = 89, OP = 91	TR > OP
Kraal a spol. ²⁵ (2017, Nizozemsko)	RCT (1 : 1), 12 týdnů, II. fáze KR	N = 90, věk 59 let	Hrudní senzor, chytré hodinky, internet, platforma	TSF 70–85 %, SF _{MAX} 45–60/min, 2/týden	Telefonní hovor, 1/týden	TR = 86, AKR = 96	TR = AKR
Maddison a spol. ²⁶ (2019, Nový Zéland)	RCT (1 : 1), 12 týdnů, II. fáze KR	N = 162, věk 61 let	Hrudní EKG senzor, smartphone, aplikace	TSF + RPE, 40–65 % HRR, 11–13 RPE, 30–60 min, 3/týden	Mobilní aplikace, 1/týden, audio servis	TR = 88, AKR = 92	TR = AKR

AKR – ambulantní kardiovaskulární rehabilitace; EKG – elektrokardiogram; HRR – rezerva srdeční frekvence; KR – kardiovaskulární rehabilitace; N – počet; OP – skupina obvyklé péče; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; SF – srdeční frekvence; SF_{MAX} – maximální srdeční frekvence; TR – telerehabilitace; TSF – cílová tréninková srdeční frekvence; VT – ventilační práh.

Přehled efektu telerehabilitace a rehabilitačních fází

Nedávné TR intervence, které byly aplikovány v rámci adaptační fáze (II) a udržovací fáze (III) KR, podporují dlouhodobé dodržování doporučených pohybových aktivit sekundární prevence ICHS.

Studie Fit@Home, publikovaná v roce 2017, porovnávala na 90 pacientech s ICHS vliv domácího TR tréninku a tradičního ambulantního tréninku KR na fyzickou zdatnost a kvalitu života související se zdravím. Intervence byla prováděna ve II. fázi KR. Pacienti v TR skupině byli poučeni, aby prostřednictvím internetu nahrávali data o fyzické aktivitě zaznamenané na monitor SF. Pacienti také dostávali pravidelnou zpětnou vazbu a vedení od fyzioterapeuta pomocí telefonu nebo e-mailu. Studie dospěla k závěru, že TR a ambulantní intervence vedou k podobnému účinku ve zlepšování úrovně fyzické zdatnosti a kvality života. Ačkoli limitací studie bylo hrudní uchycení TR senzoru, domácí TR vyústila ve větší spokojenost pacientů a jeví se být nákladově efektivnější oproti tradiční ambulantní KR.²⁵

nost pacientů a jeví se být nákladově efektivnější oproti tradiční ambulantní KR.²⁵

Inovativní studie posuzující účinnost TR s využitím zápečtního senzoru SF v rámci II. fáze KR byla provedena odborným týmem Baťalík a spol. v roce 2019. Výsledky 12týdenní randomizované studie s telemonitoringem prostřednictvím internetové aplikace a telekoachingem pomocí telefonického hovoru ukázaly, že fyzická zdatnost a kvalita života se u sledovaných pacientů zlepšila podobnou měrou jako u těch pacientů s ICHS, kteří podstoupili ambulantní KR. Zdá se, že zápečtní umístění senzoru SF by mohlo být pro pacienty přijatelnější, avšak studie poukázala i na limitace týkající se informační a telekomunikační gramotnosti pacientů.²²

Další studie II. fáze KR REMOTE-CR provedla randomizovaný kontrolovaný zásah TR v roce 2019, který využíval smartphone a hrudní senzor SF pro sledování pohybové aktivity pacientů v domácím prostředí. Autoři prokázali, že model TR intervence byl účinný a nákladově efektivní, pravděpodobně by mohl zvýšit celkovou míru využití KR a uspokojit individuální preference pacientů.²⁶

Jiné studie porovnávaly TR pohybovou intervencí s tradiční ambulantní KR ve III. fázi.

Studie TRICH, publikovaná v roce 2019, sledovala účinek krátkodobého TR programu u pacientů po ICHS ve III. fázi KR, kterému předcházela pohybová program II. fáze pod dohledem v nemocničním centru. Pacienti byli požádáni, aby používali chytré hodinky (smartwatch) a zaznamenávali data své pohybové aktivity do online internetové platformy. Na základě údajů z platformy fyzioterapeuti poskytovali telekoučing pomocí pravidelných telefonních hovorů nebo e-mailů. Autoři studie TRICH zjistili, že prodloužená kardiovaskulární TR byla stejně účinná jako prodloužený ambulantní program KR ve zvyšování úrovně fyzické zdatnosti.²¹

Výzkum TELEREHAB III aplikoval TR model ve III. fázi KR pomocí akcelerometru v kombinaci s textovými zprávami jako doplněk k ambulantní KR. Frederix a spol. zjistili, že 24týdenní TR program vede k většímu zlepšení fyzické zdatnosti a kvality života, a dále prokázali, že přínosy tohoto přístupu (kombinace ambulantní KR plus domácí TR) přetrvávají téměř dva roky po intervenci.²⁴

Souhrnně lze říct, že TR intervence na bázi pohybového tréninku na dálku pod dohledem jsou účinné alternativy nebo doplňky pro pacienty s ICHS, kteří se nemohou zúčastnit tradiční ambulantní KR II. a III. fáze. Většina studií zaznamenala srovnatelné výsledky mezi TR a ambulantní KR ve zlepšování fyzické zdatnosti a kvality života související se zdravím.

Pohybová složka telerehabilitace

Na základě dostupných vědeckých důkazů je kardiovaskulární TR (pohybový trénink na dálku pod dohledem) doporučena jako alternativa a současně jako vhodný doplněk k ambulantnímu programu KR. Další složky KR (např. vzdělávání, řízení kardiovaskulárních rizik a nutriční poradenství) mohou být v budoucnu také poskytovány na dálku, a to i při zachování multidisciplinárního charakteru intervence. Výběr složky buď v ambulanci, nebo vzdáleně pod dohledem by měl záviset na preferenci pacienta a motivaci k jejímu dokončení.

V nedávných klinických studiích, které hodnotily účinky pohybového tréninku na dálku pod odborným dohledem, měla většina pacientů ICHS, akutní nebo chronické koronární syndromy, nízké až střední riziko kardiovaskulárních komplikací.²⁰ Pacienti s vyšším rizikem komplikací (chronické srdeční selhání) nebyli dostatečně zastoupeni v TR klinických intervencích pohybového charakteru a pouze malé množství studií vyhodnotilo účinky TR u této populace pacientů. Ačkoli ve vzdáleně monitorovaných studiích zaměřených na hodnocení změny životního stylu a psychologickou intervencí už byla tato riziková populace lépe zastoupena než ve studiích založených na pohybovém tréninku kardiovaskulární TR. Z toho vyplývá, že dálkově řízený pohybový trénink jako součást TR je považován za bezpečnou alternativu ambulantní KR pouze pro pacienty s ICHS se nízkým až středním rizikem kardiovaskulárních komplikací.^{4,31}

Proces odborného posouzení

Odborné posouzení kardiovaskulárního rizika nebo přítomnost kontraindikací pacienta pro TR provádí lékař. Vhodné účastníky zařazuje do TR programu a následně provádí vstupní vyšetření včetně zátěžového testu, podobně jako u modelu ambulantní KR.^{32,33} Doporučuje se, aby posuzování způsobilosti pro TR bylo poskytováno centrem KR nebo specializovanou ambulancí, která disponuje multidisciplinárním týmem a má s danou problematikou zkušenosti. Dále je žádoucí, aby pohybová složka programu kardiovaskulární TR byla prováděna v praxi specializovaného fyzioterapeuta.

Obsah telerehabilitačního programu

Obsah dálkově monitorovaného pohybového tréninku závisí, podobně jako u programu založeného na centru, na individuálních cílech, preferencích a funkční kapacitě pacienta. Doporučuje se výběr vhodné formy (jízda na kole, chůze, nordic walking aj.) pohybového tréninku na základě preferencí pacienta, protože takový přístup může zajistit dlouhodobou adherenci k aktivitě.³⁴ Intenzitu tréninku je doporučeno indikovat pouze kontinuální aerobní formou (60–80 % rezervy srdeční frekvence [HRR]), protože údaje o dálkově monitorovaném intervalovém tréninku s vysokou intenzitou (4 min 90% HRR vs. 3 min 50% HRR) jsou v současné době zatím nedostatečné.^{35,36}

Pacienti s ischemií myokardu nebo komorovou arytmií, vyšetřenou během zátěžových testů, by měli být z dálkově monitorovaného tréninku vyloučeni a následně předáni k ambulantně řízené KR. Před zahájením vlastního pohybového tréninku v domácím prostředí by měl pacient absolvovat omezený počet (2–5) doprovodných edukačních tréninků na specializovaném pracovišti, kde se stanoví hlavní cíl, forma a principy dodržování pohybového tréninku (doba zatížení, intenzita), kterého je potřeba dosáhnout. Z druhé se řeší nastavení a obsluha telemonitorovacího zařízení pro záznam a sdílení tréninkové aktivity. Zatřetí se upřesňuje, kdy a jakou formou se bude provádět telekoučing a zpětná vazba.

Telemonitoring a telekoučing

Telemonitoring poskytuje fyzioterapeut (nebo jiný zdravotnický pracovník) specializovaný v oblasti KR a trénovaný v motivačním rozhovoru, který zaznamenává cíle pacienta a tréninkovou zónu SF do zdravotního záznamu nebo do specifické webové aplikace. Cílová zóna SF je založena na současných doporučeních pro pohybový trénink KR a individuálních cílech pacienta.^{32,37} Během pohybových tréninků v domácím prostředí by měl pacient monitorovat SF pomocí senzoru (hrudní pás nebo náramkové hodinky s optickým senzorem).^{38,39} Tréninková SF by měla být dále vizualizována na webové nebo mobilní aplikaci a údaje o tréninku přístupné jak pro pacienta, tak pro dohlížejícího zdravotnického pracovníka. Doporučuje se zaznamenávat formu pohybového tréninku, subjektivní intenzitu námahy (Borgova stupnice) a fyzické nebo mentální potíže související s vlastním tréninkem.

Telekouching lze provádět prostřednictvím online aplikace (zabezpečené zasílání zpráv), telefonem a nebo videohovorem. Během telekouchingu se poskytuje pacientovi zpětná vazba, edukace a motivace na další období tréninku. Dále kromě telekouchingu má pacient příležitost samostatného vedení, prostřednictvím datového diáře rehabilitací, které mu umožňuje pozorovat vlastní výsledky. Tato forma může vést k lepší osobní motivaci a udržitelnější dlouhodobé adherenci k pohybové aktivitě.^{40,41}

Důsledky pro klinickou praxi

Kardiovaskulární TR se jeví jako slibná alternativa k ambulantně řízené KR, a to z několika důvodů (tabulka 3). Výzkumné důkazy podporují účinnost TR, která může mít vliv na řešení problému bariér přístupu ke KR. Výsledkem může být rozšíření možnosti účastnit se programu KR o ty jednotlivce, kteří nebyli schopni na řízený trénink pravidelně docházet. Dálkově monitorovaný pohybový trénink přináší pozitivní účinky na zdraví pacientů, odpovídá potřebám mnoha osob s ICHS a pravděpodobně může zvýšit celkovou využitelnost KR. Zvláště pokud bude k dispozici v rámci možnosti výběru s tradičním ambulantním programem KR.⁴²

Tabulka 3 – Přehled výhod a možných problémů kardiovaskulární telerehabilitace^{29,30}

Silné stránky	Rizika
Minimální cestovní bariéry	Digitální gramotnost
Individuální časové plánování	Zabezpečení dat
Větší soukromí pacienta	Začlenění do lékařských záznamů
Poskytování složek KR na dálku	Nedostatek právní jasnosti
Vyšší nezávislost pacienta	Úhrada nákladů spojených s poskytováním
Kombinace telemonitoringu a telekouchingu	Absence sociální interakce
Nízké náklady	Nedostatek osobního kontaktu

KR – kardiovaskulární rehabilitace.

Výsledky ukazují, že pokud pacienti dostanou potřebné informace a patřičnou zpětnou vazbu, telemonitorovací trénink plnohodnotně nahrazuje ambulantně řízený trénink.²³ Zároveň lze předpokládat, že domácí metoda tréninku může zvednout počty participujících pacientů, obzvláště těch, kteří mají nízké riziko komplikací. Případně těch, jimž vzdálenost specializovaného pracoviště od místa bydliště komplikuje dojíždění na rehabilitaci nebo mají osobní důvody pro neúčast či neflexibilní pracovní dobu.

Implementace TR může snížit náklady na zdravotní péči nebo sociálně-ekonomické náklady. Ukázalo se, že TR je přinejmenším stejně nákladově efektivní jako KR založená na nemocničním centru. Data z klinických studií ukazují sníženou práceneschopnost a míru rehospitalizace u pacientů po kardiovaskulární TR ve srovnání s klasickou formou KR.^{25,27} Snížení nákladů na zdravotní

péči může sloužit jako důležitý argument pro rozsáhlé provádění TR, zejména proto, že omezený počet školicích zařízení a rozpočtové stropy v centrech KR představují limitaci v poskytování KR všem vhodným pacientům.

Implementace dálkově řízeného pohybového tréninku by v ambulantních zařízeních KR jistě poskytla příležitost pro rozvoj ve zlepšování poskytování zdravotních služeb. Pro tyto účely intervence a prevence by bylo však potřeba implementovat již hotový ověřený produkt v českém jazyce a neméně důležité by mělo být dostat daný produkt do povědomí lékařů včetně odborné garance a technické podpory.⁴³ Bez ohledu na to bude pravděpodobně tato metoda vyžadovat integraci do stávajícího systému doporučení KR, a to takovým způsobem, aby mohla být pacientům nabízena jako rutinní služba.

Nezodpovězené otázky a doporučení pro další rozvoj

Ukazuje se, že TR může být plnohodnotnou alternativou k ambulantně řízené KR a v blízké budoucnosti může výrazně zlepšit adherenci pacientů k pohybové léčbě. Důkazy nasvědčují tomu, že po počáteční změně životního stylu dosáhnou pacienti často relapsu a přejdou opět na nezdravé chování.^{44,45} V současné době jsou ambulantní programy KR koncipovány jako 12týdenní tréninkový cyklus, po němž jsou pacienti sledováni kardiologem nebo praktickým lékařem při pravidelných ročních návštěvách. TR je vhodná pro dlouhodobé intervence (nad 12 týdnů), ve kterých by se mohlo recidivě nezdravého životního stylu zabránit telekouchingem, avšak pod podmínkou, že by taková intervence byla hrazena zdravotními pojišťovnami. Další možností může být komunitní sdílení tréninkových výsledků, které může vyvolat podporu a motivaci k dlouhodobé udržitelnosti výstupů plynoucích z pravidelného pohybového tréninku.⁴⁶

Aktuálně se v oboru KR řeší, zda by intervalová metoda o vysoké intenzitě tréninku neměla být preferována před kontinuální formou. Intervalový trénink prezentuje srovnatelné až lepší výsledky v účinku na fyzickou zdatnost a vyžaduje menší časovou náročnost oproti kontinuální metodě tréninku.⁴⁷ Na druhou stranu provádění této metody v domácím prostředí může být obtížnější a méně přesné v porovnání s možností přesnějšího nastavení trenažéru pod dohledem na specializovaném pracovišti.^{48,49} Zásadním krokem bude i nadále výzkum v oblasti dálkově monitorovaného intervalového tréninku, jenž se jeví jako účinnější a efektivnější alternativa oproti zavedené kontinuální formě. Aktuální možnosti telemonitoringu jsou dostačující a umožňují přesnou analýzu provedeného pohybového tréninku a SF.

Nositelné technologie a vzdálený sběr dat poskytují jedinečnou příležitost měřit fyziologické reakce během pohybové aktivity prostřednictvím speciálních platforem, které dosud nebyly možné. Nositelné technologie se staly dostupnými, avšak řada z nich není vhodná pro kardiovaskulární TR. Tato rychle se rozvíjející oblast bude pravděpodobně i nadále poskytovat příležitosti k rozvoji a optimalizaci možností pro dálkově řízený pohybový trénink.⁵⁰

Popisovaná TR metoda výzkumu byla navržena v kontextu KR, avšak mnoho jednotlivců s jiným onemocněním (např. diabetes, metabolický syndrom, kardioonkologie aj.) by pravděpodobně také mělo z obdobného tréninkového programu prospěch. Nabízí se zde tedy možnost přizpůsobit program i jejich individuálním a potřebám.

Závěr

Kardiovaskulární TR založená na dálkově řízeném pohybovém tréninku je bezpečná a nákladově efektivní alternativa oproti klasické ambulantně řízené KR u pacientů s ICHS. Většina z dosud publikovaných prací na toto téma popisovala TR intervence nabízející komplexní přístup, což naznačuje významný vývoj a pokrok v tomto oboru.

Naše přehledová práce podporuje účinnost a implementaci TR, která by mohla pozitivně ovlivnit bariéry účasti v KR programech. Kardiovaskulární TR se jeví jako skvělá možnost usnadnit účast v programech pro ty jednotlivce, kteří by se za současného stavu KR nemohli zúčastnit. Implementace TR může vést ke srovnatelné péči o pacienta, jakou má současně zavedená KR. Dále je možné snížit dlouhodobé kardiovaskulární riziko a v konečném důsledku snížit náklady na zdravotní péči. Předpokládá se, že následné adaptace současných intervencí TR pravděpodobně povedou k dalšímu navazujícímu výzkumu účinnosti a využitelnosti u různých populací pacientů.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor není ve střetu zájmů.

Financování

Realizace výzkumu byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – koncepční rozvoj výzkumné organizace (FNBr, 65269705)

Literatura

- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1–12.
- Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571–584.
- Francis T, Kabboul N, Rac V, et al. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Health-Related Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019;35:352–364.
- Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Mar 30;2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379. Epub ahead of print.
- Vysoký R, Fiala J, Dosbaba F, et al. Preventive training programme for patients after acute coronary event – correlation between selected parameters and age groups. *Cent Eur J Public Health* 2015;23:208–213.
- Sovová E. Kam kráčíš, ty naše česká kardiorehabilitace? *Cor Vasa* 2018;60:390–391.
- Mates M, Němec P, Želízko M, et al. Doporučené postupy ESC/EACTS pro revaskularizaci myokardu, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, Českou asociací intervenční kardiologie a Českou společností kardiovaskulární chirurgie ČLS JEP. *Cor Vasa* 2019;61:123–156.
- Abreu A, Pesah E, Supervia M, et al. Cardiac rehabilitation availability and delivery in Europe: How does it differ by region and compare with other high-income countries? Endorsed by the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1131–1146.
- Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;223:436–443.
- Neubeck L, Freedman SB, Clark AM, et al. Participating in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-synthesis of qualitative data. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:494–503.
- Moghei M, Pesah E, Turk-Adawi K, et al. Funding sources and costs to deliver cardiac rehabilitation around the globe: Drivers and barriers. *Int J Cardiol* 2019;276:278–286.
- Dunlay SM, Witt BJ, Allison TG, et al. Barriers to participation in cardiac rehabilitation. *Am Heart J* 2009;158:852–859.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1242–1251.
- Wittmer M, Volpatti M, Piazzalunga S, Hoffmann A. Expectation, satisfaction, and predictors of dropout in cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1082–1088.
- Worcester MUC, Murphy BM, Mee VK, et al. Cardiac rehabilitation programmes: Predictors of non-attendance and drop-out. *Eur J Prev Cardiol* 2004;11:328–335.
- Clark AM, King-Shier KM, Thompson DR, et al. A qualitative systematic review of influences on attendance at cardiac rehabilitation programs after referral. *Am Heart J* 2012;164:835–845.
- Bakhshayeh S, Sarbaz M, Kimiafar K, et al. Barriers to participation in center-based cardiac rehabilitation programs and patients' attitude toward home-based cardiac rehabilitation programs. *Physiother Theory Pract* 2021;37:158–168.
- Winnige P, Batalik L, Filakova K, et al. Translation and validation of the cardiac rehabilitation barriers scale in the Czech Republic (CRBS-CZE): Protocol to determine the key barriers in East-Central Europe. *Medicine* 2020;99:e19546.
- Dunlay SM, Witt BJ, Allison TG, et al. Barriers to participation in cardiac rehabilitation. *Am Heart J* 2009;158:852–859.
- Batalik L, Filakova K, Batalikova K, Dosbaba F. Remotely monitored telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin Cases* 2020;8:1818–1831.
- Avila A, Claes J, Goetschalckx K, et al. Home-Based Rehabilitation With Telemonitoring Guidance for Patients With Coronary Artery Disease (Short-Term Results of the TRiCH Study): Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2018;20:e2225.
- Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:66.
- Batalik L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Benefits and effectiveness of using a wrist heart rate monitor as a telerehabilitation device in cardiac patients: A randomized controlled trial. *Medicine* 2020;99:e19556.
- Frederix I, Solmi F, Piepoli M, et al. Cardiac telerehabilitation: a novel cost-efficient care delivery strategy that can induce long-term health benefits. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1708–1717.
- Kraal JJ, Van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, et al. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1260–1273.
- Maddison R, Rawstorn J, Stewart R, et al. Effects and costs of real-time cardiac telerehabilitation: randomised controlled non-inferiority trial. *Heart* 2019;105:122–129.

27. Frederix I, Vandijck D, Hens N, et al. Economic and social impact of increased cardiac rehabilitation uptake and cardiac telerehabilitation in Belgium – a cost-benefit analysis. *Acta Cardiol* 2018;73:222–229.
28. Pecanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1441–H1446.
29. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, et al. The future is now: A call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Jul 2:2047487320939671. doi: 10.1177/2047487320939671. Epub ahead of print.
30. Frederix I, Caiani EG, Dendale P, et al. ESC e-cardiology working group position paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1166–1177.
31. Rawstorn JC, Gant N, Direito A, et al. Telehealth exercise based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta analysis. *Heart* 2016;102:1183–1192.
32. Chaloupka V, Siegllová J, Špinarová L, et al. Rehabilitace u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. *Cor Vasa* 2006;48:K127.
33. Dosbaba F, Žurková P, Batařík L, et al. The importance of evaluating the effectiveness of the ventilation VE/VCO₂ slope in patients with heart failure. *Vnitr Lek* 2017;63:56–59.
34. Boyde M, Rankin J, Whitty JA, et al. Patient preferences for the delivery of cardiac rehabilitation. *Patient Educ Couns* 2018;101:2162–2169.
35. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, et al. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015;24:149–157.
36. Aamot I, Karlsen T, Dalen H, Støylen A. Long-term exercise adherence after high-intensity interval training in cardiac rehabilitation: A randomized study. *Physiother Res Int* 2016;21:54–64.
37. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957;35:307–315.
38. Batařík L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Rationale and design of randomized controlled trial protocol of cardiovascular rehabilitation based on the use of telemedicine technology in the Czech Republic (CR-GPS). *Medicine* 2018;97:e12385.
39. Kraal JJ, Peek N, van den Akker-Van Marle ME, Kemps HMC. Effects and costs of home-based training with telemonitoring guidance in low to moderate risk patients entering cardiac rehabilitation: The FIT@Home study. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:82.
40. Barnason S, White-Williams C, Rossi LP, et al. Evidence for therapeutic patient education interventions to promote cardiovascular patient self-management: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e000025.
41. Janssen V, De Gucht V, Van Exel H, Maes S. Beyond resolutions? A randomized controlled trial of a self-regulation lifestyle programme for post-cardiac rehabilitation patients. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:431–441.
42. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: A scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39:208–225.
43. Šmahelová M, Kloczek A, Knapová L, Elavsky S. Perception in healthcare practicable information-communication technologies by Czech general practitioners. *Prakt Lek* 2020;100:92–99.
44. Lear SA, Ignaszewski A, Linden W, et al. The extensive lifestyle management intervention (ELMI) following cardiac rehabilitation trial. *Eur Heart J* 2003;24:1920–1927.
45. Willich SN, Müller-Nordhorn J, Kulig M, et al. Cardiac risk factors, medication, and recurrent clinical events after acute coronary disease: A prospective cohort study. *Eur Heart J* 2001;22:307–313.
46. Woodgate J, Brawley LR. Self-efficacy for exercise in cardiac rehabilitation: review and recommendations. *J Health Psychol* 2008;13:366–387.
47. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, et al. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015;24:149–157.
48. Quero JM, Olmo MRF, Aguilera MDP, Estévez ME. Real-time monitoring in home-based cardiac rehabilitation using wrist-worn heart rate devices. *Sensors* 2017;17:2892.
49. Falter M, Budts W, Goetschalckx K, et al. Accuracy of Apple watch measurements for heart rate and energy expenditure in patients with cardiovascular disease: Cross-sectional study. *JMIR mHealth uHealth* 2019;7:e11889.
50. Etiwy M, Akhrass Z, Gillinov L, et al. Accuracy of wearable heart rate monitors in cardiac rehabilitation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:262–271.

Jaké výhody přináší očkování u pacientů s kardiovaskulárními nemocemi?

(What are the benefits of vaccination for the patients with cardiovascular diseases?)

Petra Macounová, Rastislav Maďar

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 10. 2020

Přijat: 15. 11. 2020

Dostupný online: 27. 1. 2021

Klíčová slova:

Infekce

Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární příhody

Očkování

Prevence

Vakcinace

Keywords:

Cardiovascular disease

Cardiovascular events

Infection

Prevention

Vaccination

Vaccine

SOUHRN

Očkování proti některým infekčním nemocem poskytuje nejen ochranu proti nim samotným, ale ukazuje se, že má i kardioprotektivní účinky, a to nejen u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, ale i u zdravých osob. Článek pojednává o významu očkování proti chřipce, pneumokokovým onemocněním, herpes zoster a jejich vlivu na kardiovaskulární onemocnění, případně o jejich efektu v prevenci kardiovaskulárních příhod.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Vaccination against some infectious diseases provides protection not only against themselves, but has also been shown to have cardioprotective effects, both in patients with pre-existing cardiovascular disease and in healthy individuals. The article discusses the importance of vaccination against influenza, pneumococcal disease, herpes zoster and their effect on cardiovascular disease, or their effect in the prevention of cardiovascular events.

Úvod

Jeden z informačních materiálů Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) začíná slovy: „Očkování je důležitou součástí ochrany vašeho zdraví,“ což si však mnoho dospělých neuvědomuje, a proto je proočkovanost proti nákazám preventabilním očkováním ve všeobecné populaci poměrně nízká. U chronicky nemocných osob je v České republice, na rozdíl od jiných vyspělých zemí, rovněž nedostatečná proočkovanost. Přitom se jedná o bezpečnou, účinnou a finančně nepříliš nákladnou metodu prevence infekčních nemocí. I přesto každoročně onemocní tisíce lidí infekcemi, kterým by se dalo očkováním zabránit, někteří následně musejí být kvůli nákaze hospitalizováni a část z nich nemoci podlehnou.^{1–3} Vyšší riziko závažnějšího průběhu a komplikací hrozí osobám s chronickým onemocněním, které jsou navíc ohroženy nebezpečím v podobě dekompenzace původní chronické nemoci.⁴

Očkování pacientů s kardiovaskulárními onemocněními

Pacienti s kardiovaskulárními onemocněními (KVO) mají větší pravděpodobnost závažného průběhu a výskytu komplikací zejména u chřipky a pneumokokových pneumonií, proto se pacientům s KVO všeobecně doporučuje očkování proti chřipce a pneumokokům.^{3,5,6} Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění navíc mají pacienti se závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév očkování proti chřipce hrazeno ze zdravotního pojištění, stejně jako další chronicky nemocní nebo obecně lidé starší 65 let věku. V sezoně 2019–2020 byly k dispozici čtyřvalentní vakcíny Influvac Tetra a Vaxigrip Tetra, které nahradily dříve používané trivalentní vakcíny, v souladu s doporučením České vakcinologické společnosti ČLS JEP, přičemž obě jsou rizikovým skupinám osob plně hrazeny ze zdravotního pojištění. Přechod na tetraivalentní vakcíny

Adresa pro korespondenci: Mgr. Petra Macounová, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Vítkovice, e-mail: petra.macounova@osu.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.104



Obr. 1 – Schematický model odpovědi na vakcínu proti chřipce a infekci chřipkou. Stav po očkování navozuje obecně příznivou stimulační reakci biologické obrany na nízké dávky látek generujících stres a lze shrnout slovy: „Co nás nezabije, to nás posílí.“ Vakcína proti chřipce způsobuje pouze nízký stres a umožňuje adaptivní reakci, která by poskytovala ochranu před vystavením dalšímu silnému stresu. Oproti tomu vysoký stimulační stres, čili chřipková infekce, způsobuje poškození buněk nebo orgánů, což vede k nedostatečné adaptivní reakci a ke kardiotoxicitě. Převzato a upraveno z ¹⁵.

byl uskutečněn zejména z důvodu širší ochrany před viry chřipky, tetravalentní vakcína totiž obsahuje kromě dvou vybraných subtypů chřipky A také oba kmeny chřipky B (trivalentní chrání pouze proti jednomu kmenu chřipky B).^{4,7,8} Stejně tak je od roku 2018 hrazeno očkování proti pneumokokovým infekcím seniorům nad 65 let vakcínou, kterou pro tento účel schválí Ministerstvo zdravotnictví ČR na základě doporučení Národní imunizační komise. V současnosti je pro imunizaci seniorů k dispozici pouze konjugovaná vakcína Prevenar 13, u dříve používané polysacharidové vakcíny Pneumo 23 byla celosvětově ukončena výroba. Nahradit by ji mohla ekvivalentní vakcína Pneumovax 23, která byla od srpna roku 2020 uvedena na český trh.^{7,9}

Chřipka

Už v první polovině 20. století byla pozorována souvislost mezi sezonní chřipkovou aktivitou a zvýšenou úmrtností na KVO, na základě čehož vznikla hypotéza o tom, že chřipka může vyvolat akutní kardiovaskulární příhody vedoucí k úmrtí pacienta. V řadě studií bylo následně potvrzeno, že akutní infarkt myokardu (AIM) může být vyvolán akutními respiračními infekcemi, zejména chřipkou. Bylo také potvrzeno, že u pacientů s laboratorně potvrzenou chřipkou se zvyšuje výskyt AIM.¹⁰ Infekční onemocnění mají také podíl na vzniku aterosklerózy. Bylo prokázáno, že virus chřipky a následná reakce imunitního systému na něj působí na mnoha místech na vaskulární systém. Toto působení se projevuje zvýšením počtu protrombotických a protizánětlivých cytokinů, následkem čehož

dochází k zvýšení viskozity plazmy, dysfunkci endotelu, tachykardii a uvolnění endogenních katecholaminů, což může vést k rozvoji aterosklerózy.¹¹ Mnoho studií potvrdilo silnou korelaci mezi očkováním proti chřipce a snížením rizika kardiovaskulární příhody. Metaanalýza, která se zabývala studiem účinku očkování proti chřipce u pacientů s i bez KVO, odhalila snížení rizika vzniku kardiovaskulární příhody přibližně o 50 % v následujícím roce po absolvování očkování, přičemž tento ochranný účinek byl pozorován i během chřipkových období. Existují četné důkazy o tom, že vakcína proti chřipce má zároveň kardioprotektivní účinky. I přesto, že mechanismus tohoto účinku není dosud znám, předpokládá se, že klíčovou roli hraje indukovaná imunitní odpověď ovlivňující některé hostitelské proteiny, jež se podílejí na kardiovaskulární homeostáze. Dle autorů by identifikace těchto proteinů mohla vést k vývoji vakcíny proti KVO.^{12,13} Obecně lze říci, že očkování proti chřipce snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu pacientů s KVO, chrání před zhoršením již existujících KVO a u zdravých osob zabraňuje vzniku kardiovaskulárních příhod, včetně AIM. I přes tyto četné důkazy a z nich vyplývajících doporučení celé řady institucí zůstává úroveň proočkování, nejen všeobecné populace, ale bohužel i rizikových skupin, hluboko pod národními cíli. Ty jsou stanoveny na základě cílů Světové zdravotnické organizace, která měla záměr dosáhnout proočkování 30 % u všeobecné populace a 75 % u rizikových skupin. V České republice se proočkování pohybuje dlouhodobě kolem 5 %. Jednou z překážek vakcinace pacientů s KVO může být to, že poskytovatelé specializované zdravotní péče svým pacientům vakcinaci dostatečně nedoporučují, na místě je tedy zlepšení infor-

movanosti lékařů specialistů týkající se benefitů očkování proti chřipce.^{3,4,11,14} O významu očkování proti chřipce jakožto metodě prevence pojednává i studie z minulého roku (Aidoud, 2020), princip kardioprotektivních účinků je stručně vyobrazen na obrázku 1. Autoři rovněž uvádějí, že očkování je dobře tolerovaná, levná a účinná metoda ke snížení morbidit u pacientů s vysokým rizikem KVO, a vyzývají lékaře k tomu, aby očkování proti chřipce považovali za nákladově efektivní, bezpečnou a doplňkovou strategii prevence u pacientů s KVO.¹⁵

Pneumokokové infekce

V případě pneumokokových infekcí, zejména těch invazivních, které provází další souběžná bakteriémie, mají pacienti s chronickými KVO a srdečními poruchami téměř desetinásobně zvýšené riziko náklady oproti jedincům se zdravým kardiovaskulárním systémem. Mimoto navíc platí, že u pacientů, kteří mají kombinaci několika komorbidit (např. diabetes, chronické onemocnění ledvin či plic, astma, kuřáctví, alkoholismus atd.), se riziko náklady pneumokokem prudce zvyšuje.^{16,17} Pokud pacient s KVO onemocní pneumonií, zvyšuje se u něj v krátkém období po nemoci riziko akutního koronárního syndromu, srdečního selhání a výskytu arytmií až osminásobně.¹⁸ I zde existují četné důkazy o důležitosti chránit se před pneumokoky prostřednictvím očkování, proočkovanost však také není dostatečná. Stejně jako v případě chřipky, i u pneumokoků má významnou úlohu lékař, který by měl pacientům očkování doporučit, jelikož na základě provedených výzkumů se doporučení lékaře ukazuje jako největší motivace k očkování.¹⁶ Očkování proti pneumokokům snižuje mortalitu a riziko vzniku kardiovaskulárních příhod, zejména AIM a cerebrovaskulárních příhod. Ochranný účinek se zvyšuje s věkem a rostoucím rizikem KVO, naopak snižuje se postupem času od vakcinace, proto je některými odborníky doporučováno přeočkování každých pět let, a to i přesto, že protilátky přetrvávají dlouhodobě. Příznivý kardioprotektivní účinek byl pozorován i v souvislosti s aterosklerózou.^{18,19} Mechanismus snížení rozsahu aterosklerózy po vakcinaci se vysvětluje tím, že antigeny v buněčné stěně *S. pneumoniae* indukují produkci protilátek, které zkříženě reagují s oxidovaným LDL, na něž se váží a usnadňují regresi aterosklerotických plátů.²⁰ Výsledky nedávných studií ukazují, že v této skupině vysoce rizikových pacientů mají obě očkování – proti chřipce i pneumokokům – prospěšné vlastnosti. Studie hodnotící účinek očkování proti pneumokokům u pacientů s KVO jsou však zejména retrospektivní, a proto je nutné potvrdit tyto účinky prostřednictvím randomizovaných prospektivních klinických studií.¹⁸

Herpes zoster

Kromě nejčastěji zmiňovaného očkování proti chřipce a pneumokokům odborníci z CDC pacientům s KVO doporučují také očkování proti varicella zoster viru (VZV), což je podpořeno řadou vědeckých studií.² Primární infekce VZV se většinou u dětí manifestuje jako plané ne-

štovice, virus poté v latentní formě přežívá v nervových gangliích. V případě, že dojde k reaktivaci, projevuje se VZV jako herpes zoster čili pásový opar, který se vyznačuje bolestivou kožní vyrážkou trvající až několik týdnů. Pokud bolest přetrvává více než 90 dní, hovoříme o postherpetické neuralgii, při jejíž léčbě se využívají opioidní analgetika, lokální anestetika, antiepileptika a antidepresiva, často za nutnosti hospitalizace. Herpes zoster (HZ) zvyšuje riziko cerebrovaskulárních příhod v krátkodobém i dlouhodobém období po prodělání infekce. Patofyziologický mechanismus tohoto působení nebyl zatím zcela objasněn, bylo však prokázáno, že VZV se jako jediný lidský virus dokáže replikovat v mozkových arteriích, což u pacientů s HZ vede k lokální zánětlivé reakci, cévní okluzi a následné trombóze nebo ruptuře aneurysmatu. Kromě toho infekce působí na imunoregulační systém a způsobuje protrombotické stavy, což rovněž zvyšuje riziko cévní mozkové příhody (CMP). Vyšší riziko těchto příhod po infekci HZ je zejména u mladších pacientů do 40 let, přestože obvykle mají méně kardiovaskulárních rizikových faktorů. Potenciálně lze tedy některým případům CMP předejít očkováním proti VZV.²¹ To se ostatně potvrdilo ve studii, která se zabývala tím, zda očkování proti VZV snižuje riziko CMP. Největší ochranný efekt byl zaznamenán u bělochů ve věkové skupině 65–69 let, kde vakcinovaní jedinci měli přibližně o 50 % méně případů CMP oproti neočkovaným. Autoři této studie uvádějí, že vakcinace proti VZV chrání nejen proti HZ, ale může sloužit také jako prevence CMP, což by v případě zavedení očkovacího programu mohlo přinést snížení počtu případů CMP a také významné úspory.²² Existuje také silná asociace mezi HZ a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod, zejména AIM.^{21,23} Vztah mezi HZ a KVO byl zkoumán i obráceně a bylo zjištěno, že pacienti s existujícím KVO mají vyšší riziko HZ. Dle autorů studie z roku 2015 se HZ během jednoletého pozorování projevil u osob trpících srdečním selháním více než dvakrát častěji oproti běžné populaci. Co se týče vakcín, je momentálně situace v ČR nepříznivá, jelikož dříve používaná živá atenuovaná očkovací látka Zostavax® byla dostupná pouze do konce roku 2019 a nyní už se nedodává. Nahradit by ji mohla rekombinantní neživá vakcína Shingrix®, kterou lze na rozdíl od látky Zostavax® použít i u imunosuprimovaných pacientů a má dokonce i vyšší účinnost. Tato vakcína už byla v ČR registrována, na trhu se však zatím neobjevila.²⁵

Závěr

Jak tedy vyplývá z předchozích odstavců, vakcíny chrání nejen proti daným infekčním nemocem, ale přinášejí i další výhody v podobě ochrany pacientů s KVO před dalšími komplikacemi a příhodami či snížení rizika výskytu těchto příhod u osob, které dosud neměly kardiovaskulární obtíže. Kromě zmíněných očkování lze rovněž pacientům s KVO doporučit další vakcíny, v závislosti na jejich životním stylu a zejména jejich cestovní anamnéze. V případě, že jsou dodrženy všeobecné kontraindikace, není třeba se očkování pacientů s KVO obávat, ba naopak je i díky kardioprotektivním účinkům velmi vhodné očkování pacientům doporučovat a realizovat ho.

Literatura

1. Adults with Heart Disease: Vaccinations are an Important Part of Protecting Your Health. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [online]. 2016. Navštíveno 16. 1. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/adults/downloads/matte-heart-disease-consumer.pdf>
2. Heart Disease, Stroke, or Other Cardiovascular Disease and Adult Vaccination. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [online]. 2016. Navštíveno 16. 1. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/heart-disease.html>
3. Smetana J, Kosina P, Bostikova V, et al. Očkování u rizikových skupin pacientů v ordinaci praktického lékaře pro dospělé. *Medicine for practice* 2013;10:178–182.
4. Kynčl J, Havlíčková M. Význam očkování proti chřipce a jeho optimální načasování. Státní zdravotní ústav [online]. Navštíveno 15. 1. 2020. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/vyznam-ockovani-proti-chripce-a-jeho-optimalni-nacasovani>
5. Chlíbek R. Očkování rizikových skupin pacientů. *Medical Tribune CZ* [online] 2018. Navštíveno 15. 1. 2020. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/44178>
6. Vaccination and Patients with Chronic Conditions: Background report. In: Commissioned by the European Patients' Forum [online] 2018 [cit. 2020-01-16].
7. Česko. Zákon č. 48/1997 Sb.: Zákon o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů. In: *Zákony pro lidi*. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48/zneni-20200101>
8. Sršeň V. Úhrada očkování proti chřipce. Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky [online]. Navštíveno 19. 1. 2020. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/uhrada-ockovani-proti-chripce>
9. Tichý O. Vakcíny na očkování proti pneumokokům. Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky [online]. Navštíveno 19. 1. 2020. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/vakciny-na-ockovani-proti-pneumokokum>
10. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345–353.
11. Kynčl J. Význam očkování proti chřipce u osob s kardiovaskulárním onemocněním. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2014;63:246–248.
12. Veljkovic V, Glisic S, Veljkovic N, et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: Possible molecular mechanism. *Vaccine* 2014;32:6569–6575.
13. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, Arora RR. Influenza Vaccination and Cardiovascular Morbidity and Mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:277–283.
14. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498–1502.
15. Aidoud A, Marlet J, Angoulvant D, et al. Influenza vaccination as a novel means of preventing coronary heart disease: Effectiveness in older adults. *Vaccine* 2020;38:4944–4955.
16. Lelekis D, Stefani M. Prevention of Pneumococcal Disease in Patients with Chronic Cardiometabolic Diseases. *International Journal of Caring Sciences* 2016;9: 1124–1128.
17. Çelik A. Vaccination of Adults with Heart Failure and Chronic Heart Conditions: Consensus Report. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology* [online]. 2018. Navštíveno 21. 1. 2021. DOI: 10.5543/tkda.2018.37048. Dostupné z: <http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-37048>
18. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine* 2018;36:202–206.
19. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, et al. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1185–1199.
20. Ren S, Hure A, Peel R, et al. Rationale and design of a randomized controlled trial of pneumococcal polysaccharide vaccine for prevention of cardiovascular events: The Australian Study for the Prevention through Immunization of Cardiovascular Events (AUSPICE). *Am Heart J* 2016;177:58–65.
21. Zuin M, Rigatelli G, Adami A. Cerebrovascular events after herpes zoster infection: a risk that should be not underestimated. *J Neurovirol* 2019;25:439–447.
22. Klaric JS, Beltran TA, McClenathan BM. An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals. *Mil Med* 2019;184(Suppl 1):126–132.
23. Erskine N, Tran H, Levin L, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One* 2017;12:e0181565.
24. Wu PH, Lin YT, Lin CY, et al. A nationwide population-based cohort study to identify the correlation between heart failure and the subsequent risk of herpes zoster. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:17.
25. Shingrix: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222844&tab=texts>

Seven-year survival after transapical transcatheter aortic valve implantation for intermediate and high surgical risk or inoperable patients

Michal Hulman, Martin Beňa, Ivo Gasparovič, Vladan Hudec, Branislav Bezák, Panagiotis Artemiou

Clinic of Cardiac Surgery, Medical Faculty of the Comenius University, National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 22. 7. 2020

Revised: 22. 9. 2020

Accepted: 22. 9. 2020

Available online: 5. 2. 2021

Klíčová slova:

Transapikální přístup

Transkatérová implantace aortální chlopně

Keywords:

Transapical access

Transcatheter aortic valve implantation

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) was developed as an alternative treatment modality for patients with severe symptomatic aortic valve stenosis, for whom the operative risk for surgical aortic valve replacement (SAVR) is considered too high or prohibitive. TAVI is now considered to be equivalent or superior to SAVR in high risk or inoperable patients.¹ Long-term data concerning the survival of these patients beyond the 5-year horizon are still limited. In this short communication, we present the 7-year survival of intermediate and high surgical risk or inoperable patients with symptomatic severe aortic valve stenosis that underwent transapical TAVI (TA-TAVI) in our institute, irrespective of the cause of death (cardiac and non-cardiac causes).

Between April 2012 and December 2019, 169 patients (79 male and 60 female patients) with symptomatic severe aortic valve stenosis underwent TA-TAVI with the balloon expandable SAPIEN XT and SAPIEN S3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) valves. All the patients were intermediate or high-risk for conventional surgery or inoperable and had additional predisposing risk factors like porcelain aorta or redo-surgery. The patients were indicated for TA-TAVI by the heart team because the transfemoral access was not possible due to size, tortuosity, or calcification of the femoral vessels. The ratio of transapical to transfemoral implantations was 1 : 3. Patients' informed consent was obtained to present this communication. The mortality data were taken from the

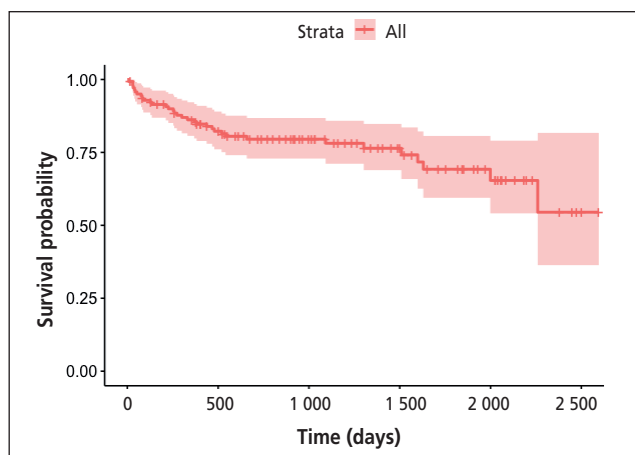


Fig. 1 – Kaplan-Meier survival curve.

National Center of Health Information. The mean age and EUROscore II of the patients were 76.98 ± 7.06 years and 5.9 ± 5.14 respectively. The 5-year and 7-year survival of the patients were 69.2% and 54.5% respectively (Fig. 1 – Kaplan-Meier survival curve).

Survival rate beyond the 5-year horizon was reported in five recently published experiences on high-risk populations ranging from 9.6% to 29.8%.^{2–7}

Follow-up data of up to five years survival after TAVI are available from different registries and from the Place-

Address: MUDr. Panagiotis Artemiou, PhD., Clinic of Cardiac Surgery, Medical Faculty of the Comenius University, National Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Krásnou hôrkou 1, 83101 Bratislava, Slovakia, e-mail: panayiotisartemiou@yahoo.com

© 2021, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2020.085

ment of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial^{1,8-9} ranging from 39.2% to 44.7%.

Our results are consistent with the above previous publications, and the survival rate observed can be explained by the advanced age of the patients and the high surgical risk. The better 5-year and 7-year survival that is reported in our communication can be explained by the lower risk profile of our cohort (less EUROscore value/intermediate risk and relatively young patients).

Moreover the type of the TAVI device and the access route did not affect the survival outcome.⁷

Our findings, as also findings from other previous published reports show acceptable long-term results, and TAVI as an alternative to surgery for intermediate-risk and high-risk patients with better results. TAVI is the default choice for treating aortic valve stenosis in intermediate or high risk and inoperable patients.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The authors declare no funding.

References

1. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477–2484.
2. Testa L, Latib A, Brambilla N, et al. Long-term clinical outcome and performance of transcatheter aortic valve replacement with a self-expandable bioprosthesis. *Eur Heart J* 2020;41:1876–1886.
3. Eitchaninoff H, Durant E, Avinee G, et al. Assessment of structural valve deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic balloon-expandable valves using the new European consensus definition. *EuroIntervention* 2018;14:e264–e271.
4. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, et al. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008440.
5. Panico RA, Giannini C, De Carlo M, et al. Long-term results and durability of the CoreValve transcatheter aortic bioprosthesis: outcomes beyond five years. *EuroIntervention* 2019;14:1639–1647.
6. Holy EW, Kebernik J, Abdelghani M, et al. Long-term durability and haemodynamic performance of a self-expanding transcatheter heart valve beyond five years after implantation: a prospective observational study applying the standardized definitions of structural deterioration and valve failure. *EuroIntervention* 2018;14:e390–e396.
7. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* 2018;14:41–49.
8. Didier R, Eitchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Five-year clinical outcome and durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients FRANCE-2 registry. *Circulation* 2018;138:2597–2607.
9. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. CoreValve U.S Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687–2696.

Diagnostic Challenge in a Patient with Prosthetic Mitral Valve: Surgical Remnant or Artifact

Murat Gul, Sinan İnci

Department of Cardiology, Aksaray University, Aksaray, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 7. 2020

Revised: 10. 10. 2020

Accepted: 17. 10. 2020

Available online: 29. 1. 2021

Klíčová slova:

Náhrada mitrální chlopně

Umělé šlašinky

Keywords:

Neochordae

Prosthetic mitral valve

SOUHRN

Incidentální echokardiografické nálezy u asymptomatických pacientů mohou při rozhodování v klinické praxi představovat problém. Regurgitace mitrální chlopně je častou srdeční vadou a hlavní příčinou rozvoje městnavého srdečního selhání a úmrtí. Přes řadu možností léčby se v případě vhodných anatomických poměrů dává přednost plastice mitrální chlopně. Transapikální metoda plastiky mitrální chlopně s implantací umělých šlašinek představuje novou a minimálně invazivní metodu pro pacienty s degenerativním postižením mitrální chlopně. Je prokázáno, že tento výkon je bezpečný, účinný a má vynikající dlouhodobé výsledky. I když se tato metoda při plastice srdeční chlopně používá často, v případě mitrální chlopně se tento výkon provádí vzácně. V tomto článku popisujeme případ asymptomatického pacienta s kombinací plastiky mitrální a trikuspidální chlopně s použitím umělých šlašinek.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Incidental echocardiographic findings in asymptomatic patients could be challenging in clinical decision-making. Mitral regurgitation is a common valvular heart disease, which is the leading cause of congestive heart failure and death. Although there is a variety of treatment options, mitral valve repair remains the preferred treatment when the anatomy is suitable. Transapical mitral valve repair with artificial neochordae implantation is a novel and minimally invasive technique for patients with degenerative mitral valve disease. It has been shown that this procedure is safe, effective and has excellent long-term results. Although this technique is frequently used in valve repair, it is rarely used for mitral prosthesis. Herein, we present an asymptomatic patient with a combination of mitral and tricuspid valve prostheses with artificial neochordae.

Introduction

Incidental echocardiographic findings in asymptomatic patients could be challenging in clinical decision-making. Mitral regurgitation (MR) is a common valvular heart disease, which is the cause of congestive heart failure and death. The estimated prevalence was 2% in the general population and 7% in those older than 75 years of age.¹ Although primary MR is considered a structural disease of mitral valve apparatus, functional or secondary MR mainly results from left ventricular dilatation. There are a variety of treatment options, and mitral valve repair remains the preferred treatment when the anatomy is suitable. Mitral valve repair with neochordae implantation is a novel and minimally invasive technique in patients with degenerative mitral valve disease.² It has been shown that this procedure seems safe and effective with excellent long-term results.^{3,4} Preserving at least some mitral chordae (CT) du-

ring mitral valve repair leads to many advantages, such as better left ventricular volume and contractility in the future.⁵ Herein, we present an asymptomatic patient with a combination of mitral and tricuspid valve prostheses with artificial neochordae.

The case

A 74-year-old asymptomatic male with a history of hypertension and diabetes mellitus admitted to our hospital for routine control. Elective coronary angiography was performed because of severe symptomatic MR and moderate tricuspid regurgitation 13 months ago. Subsequently, mitral and tricuspid valve replaced by a mechanical prosthesis and coronary artery bypass grafting were performed concomitantly. Blood pressure was 125/70 mmHg and heart rate was 62 bpm in physical examination. Electrocar-

Address: Sinan İnci, Department of Cardiology, Aksaray University, Aksaray Training and Research Hospital, Aksaray, Ankara 06100, Turkey,

e-mail: doktorsinaninci@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2020.092

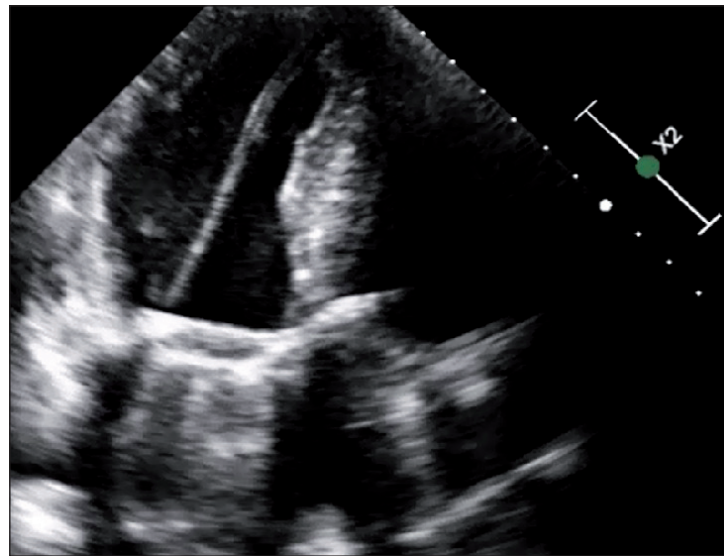


Fig. 1 – Two linear echo bright densities from posterior mitral annulus to left ventricular apex.

diagram showed normal sinus rhythm. Blood tests were unremarkable with an international normalized ratio (INR) of 3.1. Transthoracic echocardiography (Epiq 7 with X5-1 matrix probe; Philips Medical Systems, Andover, MA) demonstrated that there were left ventricular ejection fraction of 61% and functional mitral and tricuspid valve prosthesis. Mean valve gradients were 7 mmHg and 6 mmHg, respectively. The apical four-chamber view revealed a remarkable two linear echo bright densities from posterior mitral annulus to left ventricular apex (Fig. 1). Color Doppler imaging revealed blood flow in both sides of an artificial image. However, when repositioning the transthoracic probe to a more apicolateral position, a chordae was noticed that extended from mitral annulus to apex. Therefore, the apparent image was identified as an artificial neochordae. Eventually, the patient was discharged without additional therapy.

Discussion

Mitral valvular apparatus is a dynamic and complex structure that consists of leaflets, CT, and the papillary muscles. The primary function of the CT is to transmit the contraction and relaxation of the papillary muscles during the cardiac cycle, ensuring effective valvular coaptation. Also, CT contributes significantly to preserving the ventricular structure and maintenance of cardiac output.⁶

There has long been controversy regarding the complete removal or preservation of the natural mitral chordae in mitral valve surgery. Recent evidence suggests that at least some CT protection may have many advantages, such as reducing posterior left ventricular disruption, left ventricular dilatation, and improving contractility.^{7,8} This can be explained by the fact that the mitral valve is directly a part of the left ventricular contractile apparatus, and plays a substantial role in cardiac output. Unfortunately, partial or total chordal excision may be necessary to adequately debulk the mitral valve tissue, and allow proper

seating of the prosthesis. In the case of total chordal excision, alternative techniques have been proposed, such as reconstructing with synthetic chordae replacement.

Replacement of neochordae made from polytetrafluoroethylene (PTFE) is a widely used method in mitral valve repair due to elongated or ruptured mitral chordae.⁹ This technique has become a conventional approach to correct the mitral regurgitation that provides excellent results and durability in the long term.⁹ Posterior leaflet prolapse is the most common pathology, causing severe MR, and has a higher success of durable repair than anterior leaflet disease or severe bileaflet disease.¹⁰ Potential advantages of neochords are the preservation of a large coaptation surface and preservation of leaflet mobility.¹¹ Preservation of anatomic continuity between mitral annulus and papillary muscles results in improving left ventricular systolic function after mitral valve repair. Major limitation of this technique is the absence of combined treatment of annular dilatation and mitral regurgitation.¹² Coexistence of prosthetic valve and artificial chordae is very rare in the literature. In our case, distal tip of the artificial chordae was fixed to the apex instead of the papillary muscle unlike standard surgery. We thought that the surgeon aimed to reduce posterior left ventricular wall disruption with implanting artificial posterior chordae during valve replacement. Because we know that posterior CT reduces the longitudinal tension on the left ventricular posterior free wall and improves function.

In conclusion, cardiologists should be aware of mitral valve prosthesis and artificial neochordae coexistence in order to avoid misdiagnosis and unnecessary diagnostic procedures.

Conflict of interest

The authors report no financial relationships or conflicts of interest regarding the content herein.

Funding body

None.

Informed consent

The informed and signed consent was obtained from the patient.

References

1. 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.
2. Caballero A, Mao W, McKay R, Sun W. Transapical mitral valve repair with neochordae implantation: FSI analysis of neochordae number and complexity of leaflet prolapse. *Int J Numerical Methods Biomed Eng* 2020;36:e3297.
3. David TE, Armstrong S, Ivanov J. Chordal replacement with polytetrafluoroethylene sutures for mitral valve repair: a 25-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1563–1569.
4. Colli A, Manzan E, Aidietis A, et al. An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:460–466.
5. Zakai SB, Khan SU, Rabbi F, Tasneem H. Effects of mitral valve replacement with and without chordal preservation on cardiac function: early and mid-term results *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22:91–96.
6. Ross CJ, Hsu MC, Baumwart R, et al. Quantification of Load-Dependent Changes in the Collagen Fiber Architecture for Strut Chordae Tendineae – Leaflet Insertion of Porcine Atrioventricular Heart Valves. *Biomech Model Mechanobiol* 2020 Aug 18. doi: 10.1007/s10237-020-01379-4. Epub ahead of print. PMID: 32809131.
7. Spencer FC, Galloway AC, Colvin SB. A clinical evaluation of the hypothesis that rupture of the left ventricle following mitral valve replacement can be prevented by preservation of the chordae of the mural leaflet. *Ann Surg* 1985;202:673–680.
8. Moon MR, DeAnda Jr A, Daughters GT II, et al. Experimental evaluation of different chordal preservation methods during mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1994;58:931–944.
9. Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:734–743.
10. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of recurrent mitral regurgitation following degenerative mitral valve repair: long-term analysis of competing outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:488–498.
11. Lange R, Guenther T, Noebauer C, et al. Chordal replacement versus quadrangular resection for repair of isolated posterior mitral leaflet prolapse. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1163–1170.
12. Savic V, Pozzoli A, Gulmez G, et al. Transcatheter mitral valve chord repair. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:731–740.

Dálková monitorace implantovaných elektronických přístrojů v kardiologii. Zákonné požadavky a etické principy – společné stanovisko Pracovní skupiny Výboru pro regulační záležitosti Evropské kardiologické společnosti a Evropské asociace srdečního rytmu.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles – ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Miloš Tábořský^a, Josef Kautzner^b, Hanka Wünschová^b, Lucie Nečasová^b, Marián Fedorco^a, Pavel Bradáč^a, Antonín Hlavinka^a, Petr Šustek^c

^a Národní telemedicínské centrum, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Katedra medicínského práva, Právnická fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Autoři originálního textu Pracovní skupiny Výboru pro regulační záležitosti Evropské kardiologické společnosti a Evropské asociace srdečního rytmu:¹ Jens Cosedis Nielsen, Josef Kautzner, Ruben Casado-Arroyo.

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v „EP Europace 2020;22(11):1742–1758, doi:10.1093/europace/euaa168“ („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

EC Europace © The European Society of Cardiology 2020

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoliv formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukovaném jako tento reprint jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společností, jichž jsou autoři členy.

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznamená schválení časopisem, redakcí a redakční radou, Oxford University Press ani společností, jichž jsou autoři členy. Redakce a vydavatel učinili potřebná opatření, aby ověřili názvy léčiv, dávkování, výsledky experimentální práce a klinické nálezy, které byly zveřejněny v časopise. Konečnou zodpovědnost za podání a dávkování léčiv zmíněných v tomto reprintu a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené jakoukoli chybou nebo vynecháním v časopise nebo v tomto reprintu. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách.

OUP, OPL ani ESC nejsou zodpovědné a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA, Národní telemedicínské centrum, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz
DOI: 10.33678/cor.2021.019

Tento článek prosím citujte takto: Tábořský M, Kautzner J, Wünschová H, et al. Dálková monitorace implantovaných elektronických přístrojů v kardiologii. Zákonné požadavky a etické principy – společné stanovisko Pracovní skupiny Výboru pro regulační záležitosti Evropské kardiologické společnosti a Evropské asociace srdečního rytmu. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2021;63:95–110.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 1. 2021

Přijat: 31. 1. 2021

Dostupný online: 1. 2. 2021

Klíčová slova:

Dálková monitorace

EHRA (Evropská asociace srdečního rytmu)

Formulář informovaného souhlasu

Implantabilní elektronický

přístroj v kardiologii

Informovaný souhlas

Kybernetická bezpečnost

Obecné nařízení o ochraně

soukromých údajů

Společný správce údajů

Správce údajů

Výbor ESC pro regulační záležitosti

Zpracovatel údajů

SOUHRN

Obecné nařízení o ochraně soukromých údajů (General Data Protection Regulation, GDPR) Evropské unie (EU) stanovuje právní odpovědnost při shromažďování a zpracování osobních informací o osobách žijících v EU. Tento dokument má zvláštní důsledky pro dálkové monitorování implantovaných elektronických přístrojů v kardiologii (cardiac implantable electronic device, CIED). Tato zpráva společné pracovní skupiny Evropské asociace pro srdeční rytmus (European Heart Rhythm Association) a Výboru pro regulační záležitosti Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) doporučuje jednotný právní výklad GDPR. Výrobce i nemocnice je nutno považovat za společné správce údajů shromážděných dálkovým monitorováním (v závislosti na architektuře systému) a musejí mít uzavřenu vzájemnou smlouvu definující jejich příslušné úlohy; byla vypracována obecná předloha této smlouvy. Alternativou k tomuto uspořádání jsou dva nezávislí správci. Správci údajů jsou i kardiologové v soukromé praxi. Poskytovatelé monitorovacích platform jako třetí strana mohou působit jako zpracovatelé údajů. Výrobci musejí vždy shromažďovat a zpracovávat minimální objem nezbytných identifikovatelných údajů, a kdykoli je to možné, mít přístup pouze k pseudonymizovaným údajům. Byla popsána zranitelná místa v oblasti kybernetické bezpečnosti při přenosu údajů mezi implantovaným přístrojem u pacienta a vysílačem/přijímačem; výrobci proto musejí používat bezpečné komunikační protokoly. Pacienty je třeba informovat o nakládání s jejich dálkově monitorovanými údaji a jejich použití, a ještě před implantací přístroje je nutno získat jejich informovaný souhlas. Rozbor v současnosti používaných formulářů souhlasu odhalilo velké rozdíly v jejich délce a obsahu a někdy i používání velmi odborných výrazů; proto byl navržen standardní informační list a obecný formulář souhlasu. Kardiologové pečující o pacienty s dálkově monitorovanými CIED by měli mít o těchto otázkách povědomí.

ABSTRACT

The European Union (EU) General Data Protection Regulation (GDPR) imposes legal responsibilities concerning the collection and processing of personal information from individuals who live in the EU. It has particular implications for the remote monitoring of cardiac implantable electronic devices (CIEDs). This report from a joint Task Force of the European Heart Rhythm Association and the Regulatory Affairs Committee of the European Society of Cardiology (ESC) recommends a common legal interpretation of the GDPR. Manufacturers and hospitals should be designated as joint controllers of the data collected by remote monitoring (depending upon the system architecture) and they should have a mutual contract in place that defines their respective roles; a generic template is proposed. Alternatively, they may be two independent controllers. Self-employed cardiologists also are data controllers. Third-party providers of monitoring platforms may act as data processors. Manufacturers should always collect and process the minimum amount of identifiable data necessary, and wherever feasible have access only to pseudonymized data. Cybersecurity vulnerabilities have been reported concerning the security of transmission of data between a patient's device and the transceiver, so manufacturers should use secure communication protocols. Patients need to be informed how their remotely monitored data will be handled and used, and their informed consent should be sought before their device is implanted. Review of consent forms in current use revealed great variability in length and content, and sometimes very technical language; therefore, a standard information sheet and generic consent form are proposed. Cardiologists who care for patients with CIEDs that are remotely monitored should be aware of these issues.

Keywords:

Cardiac implantable electronic device

Cybersecurity

Data controller

Data processor

EHRA

ESC Regulatory Affairs Committee

General Data Protection Regulation

Informed consent

Informed consent form

Joint data controller

Remote monitoring

Překlad je oficiálním dokumentem platformy e-Health České asociace preventivní kardiologie České kardiologické společnosti.

Úvod

Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation, GDPR), které vstoupilo v platnost v Evropské unii (EU) v roce 2018, představuje společný právní rámec ve všech členských zemích. Toto nařízení reguluje, jak lze osobní informace shromažďovat a jak se s nimi musí nakládat. Poskytuje také jednoznačnou strukturu odpovědnosti v případě ohrožení bezpečnosti údajů nebo pokud má nějaká osoba dotazy či obavy v tomto ohledu, případně se rozhodne své osobní údaje již dále nesdílet.

Technologický pokrok dovoluje, aby stále větší počet pacientů využíval přínos dálkové monitorace (remote monitoring, RM) jejich zdravotnických prostředků (přístrojů). Výsledkem je obrovský objem osobních zdravotních údajů cirkulujících ve vzájemně propojených systémech. To platí zvláště pro implantabilní elektronic-

ké přístroje v kardiologii (cardiac implantable electronic device, CIED), jako jsou implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD), kardiostimulátory (KS), přístroje pro srdeční resynchronizační léčbu (SRL) a smyčkové záznamníky, u nichž je RM již běžnou praxí. Jedinci mají právo kontrolovat, kdo má přístup k jejich osobním údajům a jak se používají. Pacienti jsou proto žádáni o podpis formulářů souhlasu, které umožňují výrobcům mít na dálku přístup k pacientovým údajům z výše uvedených přístrojů a v některých případech i sdílet tyto údaje se třetími stranami.

V roce 2018 vytvořily Výbor pro regulační záležitosti (Regulatory Affairs Committee) Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) a Evropská asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA) pracovní skupinu zaměřenou na otázky dálkového monitorování CIED. Členy této pracovní skupiny byli i představitelé výrobců a Heart Rhythm Socie-

ty (HRS). Jak se údaje kódují a jak se přenášejí, kam putují identifikovatelné informace, kdo s nimi pracuje a s kým jsou sdíleny? Kdo je odpovědný za samotné údaje a jejich zpracování a jak by se měl získávat informovaný souhlas? Platí pro lékaře v klinické praxi nějaká zvláštní právní odpovědnost? Jsou standardy uplatňovány poskytovateli zdravotní péče a výrobci systematicky? Tento dokument se zabývá uvedenými otázkami a doporučuje standardní postupy, které mohou nemocnice i jednotliví lékaři přijmout s cílem plnit své povinnosti podle GDPR.

Dálkové načtení dat a monitorování implantabilních elektronických přístrojů v kardiologii

Průkopníkem v oblasti dálkové správy CIED je společnost Biotronik (Berlín, Německo), která zavedla svůj systém nazvaný Home Monitoring® v roce 2001. V současné době nabízejí dálkovou správu přístrojů všichni výrobci, což zahrnuje hladký přenos údajů sítí z místa pobytu pacienta přes centrální databázi do nemocnice nebo ordinace lékaře. Alternativně mohou zpracovávat údaje pro třídění varovných upozornění nebo centralizaci přenášených souborů od různých výrobců na společné platformě poskytovatelé z třetí strany. Tyto údaje zahrnují funkční stav přístroje i údaje monitorované přístrojem od pacienta.

Sledování pacienta na dálku, které nahrazuje plánované návštěvy lékaře v ordinaci, je třeba odlišit od RM s automatickým neplánovaným přenosem varovných upozornění na předem specifikované nežádoucí příhody, jako jsou arytmie nebo abnormální impedance elektrod. Liší se i od pacientem spuštěného přenosu údajů či neplánovaných kontrol spuštěných manuálně samotným pacientem kvůli skutečné nebo domnělé klinické příhodě. Prvořadým cílem je zlepšit prognózu pacientů díky časně detekci příhod a aktivnímu řešení situace.

Přehled mezinárodních standardů týkajících se RM lze nalézt v doplňkovém materiálu online (příloha S1). Dálkové monitorování nabízí platformu pro uchovávání a analýzu údajů s obrovským množstvím informací, jichž lze využít jak pro péči v klinické praxi, výzkum, tak pro kontrolu technických parametrů CIED. Výrobci používají údaje získané z RM jako inspiraci pro neustálé zdokonalování přístrojů i ke zvýšení účinnosti a snížení nákladů na klinické vyšetření. Například údaje získané z RM subkutánních ICD umožnily vývoj nového algoritmu snižujícího nesprávně indikované výboje o 70 %. Dálkové monitorování rovněž poskytuje údaje, které musejí výrobci shromažďovat pro zajištění dlouhodobé bezpečnosti a spolehlivého fungování jejich přístrojů.

Klinický přínos RM byl předmětem řady publikovaných prací. Podle doporučených postupů EHRA/ESC z roku 2013 je RM doporučením třídy IIa (úroveň důkazů A), které zajišťuje časnější detekci klinických i technických problémů. V pozdějším konsenzuálním dokumentu expertů HRS se konstatuje, že RM by měla být nabídnuta všem pacientům s CIED jako součást standardního sledování (třída doporučení I, úroveň důkazů A). Dokument hodnotící zdravotnické technologie dospěl k závěru, že RM CIED pro sledování aktuálního zdravotního stavu pacienta a monitoraci přístroje je výhodná z hlediska vyna-

ložených nákladů. Studie TRUST prokázala, že RM je sice bezpečnou metodou, protože není spojena se zvýšenou morbiditou, ale je potřeba dále studovat dopad RM na klinické výsledky a prognózu pacientů. Navzdory těmto doporučením se zatím dálková správa v Evropě používá pouze u menšiny pacientů s CIED, zejména z důvodu chybějící úhrady. Z toho vyplývá, že RM by měly být financovány jako nedílná součást nepřetržité péče o pacienta. O nutnosti vypracování jistých pravidel k právním aspektům RM se ví již několik let.

Evropská nařízení pro dálkové monitorování implantabilních elektronických přístrojů v kardiologii

Nařízení Evropské unie o ochraně osobních údajů

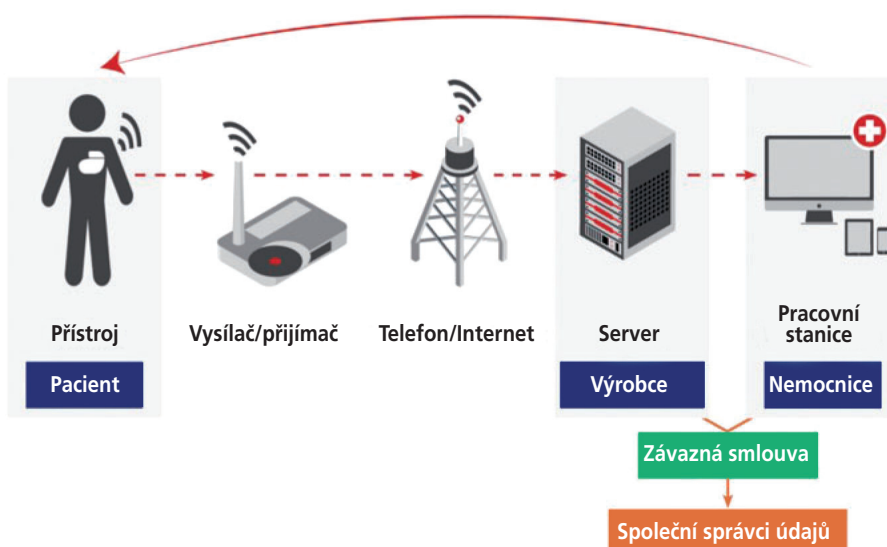
Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR) schválily Evropský parlament a Rada Evropské unie v roce 2016 a po přechodném období vstoupilo v platnost k 25. květnu 2018. Tato právní úprava nahradila směrnici o ochraně osobních údajů EU (Data Protection Directive) z roku 1995, u níž se dospělo k názoru, že již není v důsledku technologického pokroku aktuální. Hlavním cílem GDPR je zajistit „ochranu fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a jejich volným pohybem“. Účel shromažďování a uchovávání údajů má být omezen a jasně definován a osobní údaje je nutno zpracovávat po konkrétním souhlasu (čl. 6, odst. 4). Definice osobních údajů v nařízení GDPR zahrnuje všechny údaje týkající se zdravotního stavu daného jedince, takže zahrnuje i údaje sbírané CIED a přenesené systémy RM.

Klíčovým principem ustanoveným touto legislativou je, že jedinci i organizace shromažďující a uchovávající údaje musejí nést právní odpovědnost. Specifická právní odpovědnost je vymezena pro „správce údajů“ (data controller), definovaného jako osoba nebo orgán, stanovující účely a způsoby zpracování osobních údajů, a pro „zpracovatele údajů“ (data processor), definovaného jako osoba nebo orgán zpracovávající osobní údaje jménem správce a v souladu se všemi omezeními stanovenými správcem (čl. 4). V nařízení GDPR se konstatuje, že může existovat více než jeden správce, a znovu potvrzuje koncept společných správců, podle níž dva nebo více správců společně stanovují účely a způsoby zpracování údajů. V případě společných správců (čl. 26) nebo v případě správce a zpracovatele (čl. 28) musejí být stanoveny jejich podíly na odpovědnosti za dodržování nařízení GDPR, protože v případě jakéhokoli porušení budou muset obě strany obhájit svoji odpovědnost. Nařízení GDPR se nezabývá sdílením údajů mezi nezávislými správci a ve většině případů jsou tyto vztahy vymezeny formou smlouvy. V případě neplnění jejich odpovědností lze správcům nebo zpracovatelům údajů uložit významný finanční postih.

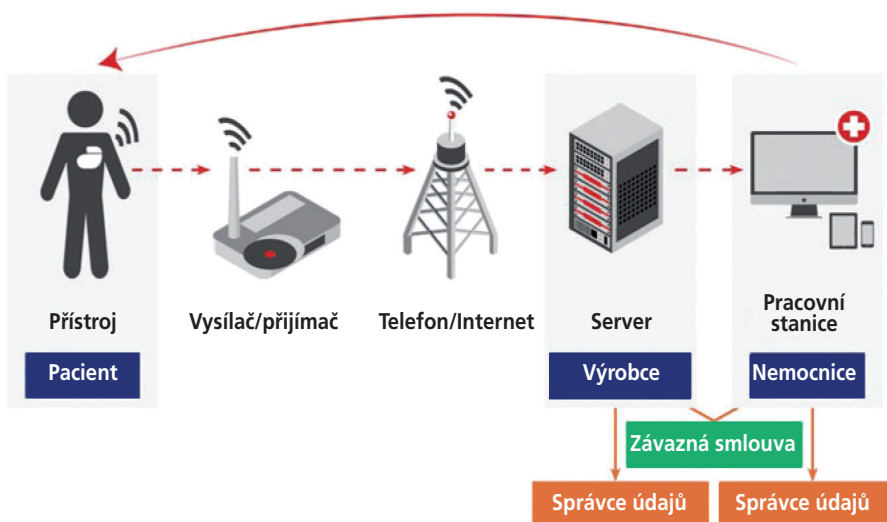
Používání osobních údajů

Jedinci mají zaručeno právo obdržet informace od správce údajů ohledně povahy a použití uchovávaných údajů a mají právo přístupu k vlastním údajům. S jistými výjimkami (například, kdy musí být chráněna bezpečnost státu) mají právo být zapomenuti a nechat si vymazat svoje údaje z konkrétní databáze (čl. 17). V obecné rovině mají

Model uspořádání vztahů č. 1: Společní správci údajů

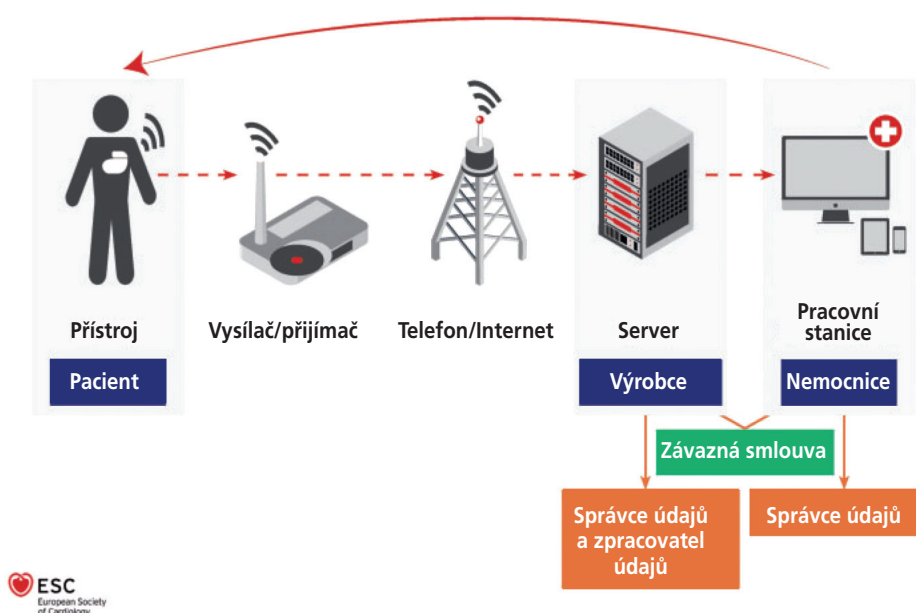


Model uspořádání vztahů č. 2: Dva správci údajů

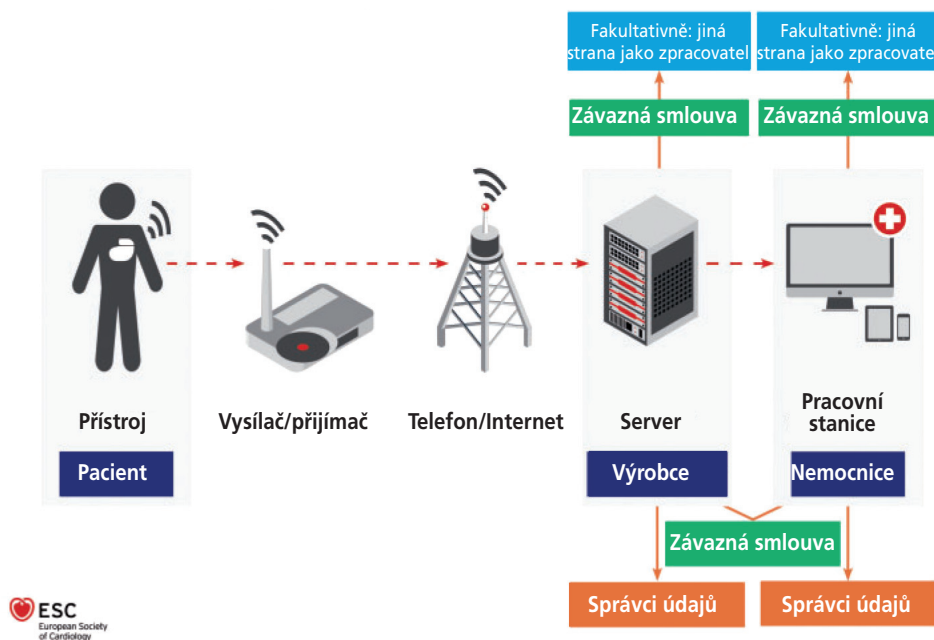


Obr. 1 – Obrázek znázorňuje tok údajů při RM CIED. Údaje jsou automaticky přenášeny vysílačem/přijímačem (transceiverem) a sítí mobilních telefonů k zajištění serverů, které jsou u každého výrobce odlišné. Údaje jsou filtrovány a vystaveny na specifických webových stránkách nemocnice nebo výrobce; v případě potřeby může nemocnice kontaktovat pacienta (horní šipka). Z právního hlediska je *správce údajů (data controller)* definován jako osoba nebo orgán určující účely a způsoby zpracování osobních údajů a *zpracovatel údajů (data processor)* jako osoba nebo orgán zpracovávající osobní údaje jménem správce a v souladu se všemi omezeními stanovenými správcem. Jak nemocnice, tak výrobci mohou používat poskytovatele třetí strany pro správu údajů, případně jejich analýzu pro konkrétní účely. Nemocnice a výrobci jsou běžně považováni za správce údajů, zatímco poskytovatelé třetí strany jsou běžně považováni za zpracovatele údajů (oranžová políčka). Pro všechny vztahy správce–správce a správce–zpracovatel je nutno vypracovat formální a transparentní smlouvu (zelená políčka) vymezující odpovědnosti a povinnosti každé ze stran ve vztahu ke shromažďování individuálních údajů a nakládání s nimi. Možnosti 1–4 popisují různé vztahy správce–správce a správce–zpracovatel. Uspořádání č. 3 zobrazuje situaci, kdy výrobce vystupuje jako zpracovatel údajů pro nemocnici (která v tomto vztahu vystupuje jako správce údajů), ale kdy je považován i za správce údajů při analýze údajů pro jiné účely než ty určené nemocnicí. CIED (cardiac implantable electronic devices) – (aktivní) implantabilní elektronické přístroje v kardiologii; RM (remote monitoring) – dálková monitorace.

Model uspořádání vztahů č. 3: Výrobce jako správce a zpracovatel



Model uspořádání vztahů č. 4: Výrobce a/nebo nemocnice využívající třetí stranu jako zpracovatele údajů



Obr. 1 – Pokračování

jedinci rovněž právo na „přenositelnost údajů“, což znamená, že mohou obdržet své osobní údaje ve „strukturovaném, běžně používaném a strojově čitelném formátu“, což jim umožní předat tyto údaje jinému správci, aniž by tomu původní správce bránil (čl. 20).

V jedné z preambulí k GDPR (bod odůvodnění 33) se uznává, že v době sběru dat je často nemožné popsat všechny účely, pro něž mohou tato data být zpracována v rámci vědeckého výzkumu. V takových případech proto

mohou jedinci udělit souhlas s využitím svých údajů v určitých oblastech vědeckého výzkumu, a to za předpokladu dodržování uznávaných etických norem.

V článku 5 se uvádí, že další zpracování osobních údajů pro vědecké nebo statistické účely je možné. Článek 6, odst. 1, písm. c uvádí, že zpracování je zákonné, pokud je nezbytné pro splnění právní povinnosti, která se na správce vztahuje. Podle Evropského sboru pro ochranu osobních údajů (názor 3/2019, body odůvodnění 12 a 13) může

toto poskytnout právní základ pro zpracování osobních údajů v kontextu podávání zpráv o bezpečnosti; v kontextu inspekce příslušným národním úřadem; pro uchovávání údajů z klinických studií v souladu s povinností archivace stanovenou dokumentem EU Clinical Trials Regulation (regulace klinických studií v EU); nebo pro sponzora, případně investigátora pro splnění příslušných místních zákonů. Podle článku 6, písm. e je zpracování zákonné, pokud je nezbytné pro splnění úkolu prováděného ve veřejném zájmu.

Principy článku 6 se obecně týkají osobních údajů. Co se týče konkrétních kategorií, článek 9, odst. 2, písm. g uvádí, že zdravotní údaje lze zpracovávat v nezbytných případech z důvodů významného veřejného zájmu. Zdravotní údaje lze rovněž zpracovávat pro vědecký nebo historický výzkum nebo statistické účely v souladu s článkem 89, odst. 1 na základě práva Unie nebo členského státu (čl. 9, odst. 2, písm. j). I když je tedy zpracování osobních zdravotních údajů v zásadě zakázáno (čl. 9, odst. 1), existuje několik výjimek. Článek 9, odst. 2, písm. a umožňuje zpracování zdravotních údajů na základě výslovného souhlasu dotyčné osoby. Zpracování je rovněž povoleno, pokud je to nezbytné pro poskytování zdravotní péče nebo léčby nebo pro řízení zdravotnictví či sociálních systémů nebo služeb na základě práva EU nebo členského státu nebo na základě smlouvy se zdravotnickým pracovníkem. Konečně, zdravotní údaje lze rovněž zpracovávat z důvodů veřejného zdraví, jako je zajištění „přísných norem kvality a bezpečnosti zdravotní péče a léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků, na základě práva Unie nebo členského státu, které stanoví odpovídající a zvláštní opatření pro zajištění práv a svobod subjektu údajů, zejména služebního tajemství“ (čl. 9, odst. 2, písm. i).

Z výše uvedeného vyplývá, že pro zpracování zdravotních údajů není výslovný souhlas vždy vyžadován, například v případech, kdy klinický personál nahlíží do zdravotní dokumentace nebo kontroluje jiné zdravotní údaje pacientů pro účely stanovení diagnózy nebo plánu léčby. Sem patří i výstupy z RM.

Právní poradenství

Pro tento přehled si pracovní skupina objednala a získala odborné právní poradenství ke konkrétnímu výkladu požadavků GDPR v kontextu informací z RM implantovaných elektronických zdravotnických přístrojů.

Jakákoli společnost stanovující způsoby a účely shromažďování osobních údajů je považována za správce údajů (čl. 29 Pracovní skupina, str. 21). Pro výrobce, kteří zřizují systémy pro CIED, „způsoby“ znamenají nejen technické prostředky používané ke shromažďování údajů, ale i výběr a formát údajů požadovaných pro účinné RM. Správce je odpovědný za umožnění přístupu ke shromážděným osobním údajům a musí nabídnout možnost je vymazat (čl. 29 Pracovní skupina, str. 15).

Lékaři, zdravotničtí pracovníci i nemocnice mohou plnit dvojí nebo nezávislou úlohu (obr. 1). Pro účely RM CIED jejich pacientů musí být zdravotnické zařízení nebo nemocnice vždy považovány za správce údajů. V některých případech to je společně s individuálním zdravotníkem, pokud je tento zdravotnický pracovník lékařem se samostatnou praxí, pracuje ve zdravotnickém zařízení a působí jako správce. Jinak přebírá nemocnice v roli správce práv-

ní zodpovědnost za personál, který zaměstnává. Zdravotnické zařízení nebo nemocnice musí s výrobcem uzavřít řádnou závaznou smlouvu (obr. 1), v níž se berou v úvahu specifická pravidla pro transfer osobních údajů mimo EU.

Odborníci na právo doporučili, aby vztah mezi zdravotnickým zařízením a výrobcem pro správu a ochranu údajů získaných formou RM CIED byl založen na principu společných správců údajů. Formální a transparentní ujednání o odpovědnostech a povinnostech každé ze stran, co se týče shromažďování údajů jedinců (čl. 26), by mělo zahrnovat detaily o tom, jakým způsobem se mohou jedinci dostat ke svým osobním údajům, jak je mohou pozměnit nebo požádat o jejich vymazání (čl. 13 a 14). Doporučený vztah mezi poskytovatelem telemonitorovacích služeb v roli třetí strany a nemocnicí nebo výrobcem (v roli správce) je zpracovatel údajů.

Výrobci CIED se rovněž musejí řídit příslušnými ustanoveními nařízení o zdravotnických prostředcích (Medical Devices Regulation, MDR), shrnutými v doplňkovém materiálu online (příloha S2). Testování každého CIED ještě před jeho uvedením na trh musí zahrnovat ověření správného fungování hardwaru a softwaru pro RM v klinické praxi. V nařízení GDPR se uvádí, že veškerý software musí chránit soukromí již svým samotným návrhem a továrním nastavením (čl. 25) a že u každého projektu je třeba provést analýzu rizik z hlediska ochrany údajů. Nařízení MDR požaduje po výrobcích, aby po uvedení přístroje na trh dále dohlíželi na jeho fungování, což v případě CIED znamená shromažďování a analyzování údajů o technických aspektech fungování přístrojů při RM. Může se zdát, že toto ustanovení není – podle GDPR – slučitelné s právem jedince požadovat výmaz jejich osobních informací z databáze, žádný problém by však nevystal, pokud by výrobci uchovávali pouze anonymizované nebo pseudonymizované údaje (viz čl. 4, odst. 5 GDPR). Otázky spojené s právními aspekty výše uvedeného jsou podrobněji rozbírány jinde.

Současný stav dálkového monitorování v Evropě

Pohled pacientů

Literatury o zkušenostech s RM, uváděných samotnými pacienty, je málo. V roce 2012 bylo podle jedné zprávy 95 % ze 385 pacientů s ICD ve Skandinávii „spokojeno“ nebo „velmi spokojeno“ s RM. Ústně popisované přínosy zahrnovaly pocit větší bezpečí, případně lepší péči, protože nepřetržitá monitorace přináší pacientům více „klidu na duši“ i možnost přenosu údajů v případě, kdy se necítili dobře nebo prodělali příhodu. Studie REMOTE-CIED s 300 evropskými pacienty se srdečním selháním, u nichž byl použit ICD, rovněž našla vysokou míru spokojenosti. Pacienti žijící v odlehlých oblastech oceňovali zvláště menší počet návštěv v rámci kontroly svého zdravotního stavu v nemocnici nebo ordinaci lékaře. Přesto se u 53 % pacientů objevily problémy jako nemožnost odeslání údajů a 19 % z 221 pacientů dotázaných, čemu by dávali přednost při dalším sledování, uvedlo, že si přejí v rámci kontroly svého zdravotního stavu pokračovat v osobních návštěvách příslušných klinik nemocnic.

V průzkumu Evropské komise provedeném v roce 2015 se na obecný dotaz o možnostech konzultace na téma

mobilního zdraví (mobile health, m-Health) vyskytl u 46 % z 211 odpovědí názor, že pro získání důvěry uživatelů jsou nezbytné nástroje důkladně zajišťující soukromí i zabezpečení údajů (jako jsou mechanismy jejich šifrování a autentizace uživatele). Polovina respondentů volala po zesíleném vymáhání ochrany údajů a pravidel platných pro přístroje pro tzv. m-Health. Další dotazování prokázalo velmi silnou podporu požadavku, aby veřejnost byla plně informována o tom, jak se využívají jejich údaje. Nicméně výrobci, třetí strany podílející se na RM, ani lékaři ve svých zprávách neuváděli, že by větší počty pacientů vyjadřovaly obavy či znepokojení ohledně ochrany údajů nebo kybernetické bezpečnosti. Zdá se rovněž, že ani skupiny hájící práva pacientů se těmito tématy pravidelně nezabývají, pokud se jim nedostává prostoru v médiích informujících o případném nelegálním napadání (hackingu) přístrojů.

Souhlas s RM se často získává od samotného pacienta poté, co mu byl implantován CIED a před jeho propuštěním z nemocnice, kdy se stále ještě nemusí cítit dobře, nebo může mít dokonce bolesti a jeho jediným cílem je jít domů a začít se zotavovat. Za těchto okolností mohou pacienti podepsat formulář souhlasu rychle, aniž by četli nebo dokonale porozuměli poskytnutým informacím. Optimální načasování pro získání tohoto souhlasu je teprve nutno zjistit, ale na základě rad od pacientů a shody mezi členy pracovní skupiny je pravděpodobně vhodnější souhlas získat spíše před implantací přístroje než po jeho implantaci. Pro případy, kdy to není možné (například pokud se přístroj implantuje v akutní situaci), musí mít klinika vypracovaný rutinní postup pro vysvětlení principu RM a získat informovaný souhlas po výkonu, během osobní návštěvy pacienta. Informace je nutno poskytnout v srozumitelném jazyce a formátu.

Zkušenost lékařů – výsledky průzkumu

V průzkumu, který provedla EHRA v roce 2014, uvedlo pouze 9 % lékařů, že jsou si vědomi právních aspektů RM CIED. Tato pracovní skupina provedla v roce 2019 další online průzkum vědomostí o RM CIED. Obdrželi jsme 320 odpovědí od elektrofyziků (47 %), kardiologů (29 %), lékařů zabývajících se srdečním selháním (8 %) a techniků, zdravotních sester jejich kolegů (16 %) z 27 zemí, členů států ESC. Pracoviště s nízkým objemem výkonů (< 100 implantací CIED/rok), středně vysokým (100–500/rok) a vysokým (> 500/rok) zaslalo 24 %, resp. 49 % a 27 % odpovědí.

V tomto novém průzkumu odpovědělo 49 % respondentů, že o nařízení GDPR vědí, aniž by nutně znali všechny důsledky tohoto nařízení pro RM CIED. Podle konkrétních definic GDPR se většina (58 %) respondentů označila za „správce“ údajů, zatímco 42 % jich se označilo za „zpracovatele“. Přibližně polovina (44 %) respondentů uvedla, že nařízení GDPR ovlivnilo jejich praxi v souvislosti s RM mírně nebo významně; jako konkrétní problémy uvedli logistiku (52 %) a zvýšené nároky na čas (50 %). Právní důsledky zmínila pouze 4 % respondentů.

Možné problémy v oblasti kybernetické bezpečnosti připustilo 61 % účastníků průzkumu, přičemž 38 % z nich podniklo konkrétní kroky pro zmírnění těchto obav v je-

jich instituci, včetně používání prostředků, jako jsou firewall (61 %), šifrování (39 %), nové místní předpisy (38 %), právní poradenství (36 %), ověřování dvou faktorů (33 %), případně revize jejich formulářů souhlasu (25 %). Co se týče pacientů, 92 % respondentů uvedlo, že jejich pacienti nikdy nebo pouze vzácně vyjadřují obavy ohledně bezpečnosti svých údajů při RM CIED nebo že se dotazovali na možnosti přístupu ke svým na dálku shromažďovaným údajům z jejich CIED.

Výše uvedená zjištění názorně ukazují na to, jak nutné je, aby tento **konsenzuální dokument přispěl k jednotnému výkladu nařízení GDPR**.

Názory výrobců a poskytovatelů jako třetí strany

Dotazník k nařízení GDPR a kybernetické bezpečnosti byl zaslán všem výrobcům CIED, které jsou dostupné na evropském trhu i některým poskytovatelům z třetí strany. Všichni oslovení poskytli informace, jež byly použity k vytvoření tabulek 1 a 2. Získané údaje prokázaly nejednotnost ve výkladu a provádění opatření v souvislosti s nařízením GDPR; výrobci přitom konstatovali, že nemocnice mají nejednotné požadavky na ochranu údajů.

Všech pět výrobců definovalo zdravotnické instituce jako správce údajů (tabulka 1). Většina výrobců se sídlem mimo EU uvedla, že oni sami se považují pouze za zpracovatele údajů. Dvě společnosti uvedly, že se považují i za správce údajů; ostatní výrobci zahrnuli mezi správce i lékaře. Tyto názory se liší od jistého obecného vodítka, připraveného pro Evropskou komisi, i od výsledků našich právních konzultací.

Všichni výrobci CIED uvádějí, že pro přenos údajů z vysílače/přijímače do serverů a nemocnic přijímají opatření k zajištění kybernetické bezpečnosti. Průběžně sledují bezpečnostní incidenty a používají metody k obraně před útoky typu „denial of service attack“ (tedy znefunkněním nebo znepřístupněním internetové služby). K ochraně serverů pro RM slouží i fyzická ochrana a další prostředky, jako jsou speciální přístupové karty a bezpečnostní kamery. Provádějí se nezávislé zkoušky narušení prostor a auditů dostatečnosti a účinnosti těchto opatření a v případě potřeby se používají ke zdokonalování bezpečnostních systémů.

Třetí strany jako provozovatelé monitorovacích systémů a systémů podávajících zprávy, kteří byli kontaktováni pro náš průzkum, shromažďují údaje o RM od různých výrobců a zpracovávají je pro třídění varovných upozornění. Odpovědi na náš dotazník zaslalo pět společností (Fleischhacker®, Focuson®, Fysicon®, Implicity® a Lindacare®). Jejich systémy používají buď vlastní servery, nebo fungují zcela na hostitelském serveru s přístupem přes virtuální soukromé síťové připojení, případně využívají cloudového prostředí. Podobně jako u výrobců CIED existuje ve výsledcích průzkumu značná heterogenita (tabulka 2). Všichni poskytovatelé jako třetí strany považují zdravotnické instituce, případně lékaře za správce údajů (a tedy sebe automaticky za zpracovatele údajů). Uváděná opatření v oblasti kybernetické bezpečnosti jsou srovnatelná s těmi přijatými výrobci CIED.

Hodnocení formulářů souhlasu

Nařízení GDPR uvádí, že jakákoliv osoba, která poskytne své osobní údaje ke sdílení („subjekt údajů“), by měla do-

Tabulka 1 – Průzkum u výrobců CIED ohledně dodržování zásad nařízení GDPR

Otázka	Abbott	Biotronik	Boston Scientific	Medtronic	Microport
Přístup zaměstnanců k PPD					
Jak je přístup k PPD interně kontrolován?	Přístup mají pouze zaměstnanci, kteří to potřebují pro výkon svého povolání, v souladu s platnými zákony. Odpovídající technická a organizační opatření.	Přístup k PPD je kontrolován na principu autorizace (oprávnění). Přístup k PPD mají pouze zaměstnanci, kteří jej potřebují podle principu „potřebuji vědět“ (need to know). Pro kontrolu přístupu jsou zavedena technická a organizační opatření.	Dvoutupňová (two-factor) autentizace. Kontrola přístupu podle pracovního zařazení. Školení a postupy týkající se zabezpečení údajů.	Přístup pro osoby, které ho potřebují pro výkon svého povolání na principu nezbytného minima. Zavedena jsou kontrolní opatření jako prevence proti náhodnému a nezákonnému zničení, ztrátě, pozměňování, neoprávněnému zveřejnění a dalším nezákonným formám zpracování.	K PPD nemá přístup nikdo s výjimkou osob na lince technické podpory (helpdesk) s kvalifikací pro podporu pacientů v zasilání a instalaci domácího monitoru. Pracovníci linky technické podpory mají přístup k údajům pouze v režimu čtení.
Musejí zaměstnanci s přístupem k PPD absolvovat znalostní testy nebo certifikace pro dodržování zásad nařízení GDPR?	Ano, zaměstnanci absolvují školení k dodržování zásad GDPR a dalších zákonů týkajících se respektování soukromí ochrany údajů.	Pořádají se pravidelná školení a kurzy na téma ochrany údajů a zaměstnanci jsou zavázáni k zachování tajemství.	Ano, zaměstnanci absolvují školení na téma požadavků ochrany údajů obecně a konkrétně nařízení GDPR.	Ano, provádí se povinné interní školení a znalostní testy obecně na téma zásad a postupů podle nařízení GDPR. Navíc se provádí konkrétní školení k nedávno aktualizované smlouvě o speciální síti CareLink.	Zaměstnanci linky technické podpory absolvují před zpřístupněním systému testy týkající se dálkového monitorování. Zahajují se školící kurzy zahrnující znalostní testy.
Regulační aspekty					
Považuje vaše společnost sériové číslo hardwaru za součást PPD?	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano, v případech, kdy je možné spojit je přímo nebo nepřímo se subjektem údajů nebo odvodit informace o subjektu údajů či dedukci.
Ve které zemi/zemích jsou umístěny servery uchovávající chráněné osobní údaje z vašich evropských RMS?	USA	Evropa	Irsko a USA	Nizozemsko	Francie
Kdo je vlastníkem PPD shromážděných z vašich evropských RMS?	V Evropě neexistuje pojem vlastnictví osobních údajů.	Pacient	Podle zákonů se může vlastnictví lišit od země k zemi na základě jurisprudence – obecně PPD patří subjektu údajů.	V Evropě neexistuje pojem vlastnictví osobních údajů.	Správce údajů (tzn. HCP)
Koho považujete za správce údajů z vašeho RMS?	☐ Lékaře ☒ Zdravotnické zařízení ☒ Naši společnost	☐ Lékaře ☒ Zdravotnické zařízení ☐ Naši společnost	☐ Lékaře ☒ Zdravotnické zařízení ☒ Naši společnost	☐ Lékaře ☒ Zdravotnické zařízení ☐ Naši společnost	☒ Lékaře ☒ Zdravotnické zařízení ☐ Naši společnost

Pokračování na další straně

Tabulka 1 – Průzkum u výrobců CIED ohledně dodržování zásad nařízení GDPR (Dokončení)					
Otázka	Abbott	Biotronik	Boston Scientific	Medtronic	Microport
Přístup zaměstnanců k PPD					
Spolupracuje vaše společnost se třetími stranami, které přenášejí, používají, uchovávají nebo mají přístup k PPD vašeho RMS?	Ano. Místní přidružené společnosti v případech, kdy musejí poskytovat zákaznickou podporu, a další přidružené společnosti pro technickou podporu.	Ano Pobočky pro přístup k určitým údajům pro zákaznickou podporu a dodatečné služby.	Ano IT podpora (odstraňování problémů, technická pomoc, údržba)	Ano Speciální služba FocusOn, pokud mají smlouvu s HCP.	Ne
Žádá vaše společnost pacienty, aby podepsali informovaný souhlas umožňující vaši společnost shromažďovat PPD z vašeho RMS?	Ano	Ne To je odpovědnost správce.	Ano	Ne Za získávání informovaného souhlasu od pacientů je odpovědná klinika nebo nemocnice.	Ne Microport poskytuje HCP návrh informovaného souhlasu pacienta.
Shromažďuje a uchovává vaše společnost místo pobytu pacienta?	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Dopady nařízení GDPR					
Kolik pacientů kontaktovalo vaši společnost s otázkami ohledně nařízení GDPR?	Nepatrný počet	Žádný	< 10 pacientů	Medtronic je pouze zpracovatelem údajů. Medtronic běžně žádá pacienty, aby se obraceli na své zdravotnické zařízení.	Žádný
Jaký dopad má nařízení GDPR na fungování vašeho RMS?	Téměř žádný	Téměř žádný	Poměrně malý Sledování souhlasu pacienta. Obnova smluv na zpracování údajů s nemocnicemi a aktualizace formulářů souhlasu.	Téměř žádný	Téměř žádný Dokumentování zpracování údajů (v registru činnosti zpracování). GAP analýza současných opatření. Aktualizace informačních upozornění. Školící kursy.
Uveďte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR vaše podávání zpráv o fungování výrobku	Nijak	Nijak významně	Nijak	Poměrně málo	Nijak
Uveďte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR analýzu obchodní činnosti vaší společnosti	Málo	Poměrně málo	Nijak	Málo	Nijak
Uveďte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR váš vědecký výzkum	Málo	Poměrně málo	Málo	Poměrně málo	Nijak
Zhodnotte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR každodenní fungování vaší společnosti	Málo	Poměrně málo	Poměrně málo	Málo	Nijak

GDPR (General Data Protection Regulation) – obecné nařízení o ochraně údajů; HCP (healthcare provider) – poskytovatel zdravotní péče; PPD (private patient data) – osobní údaje pacienta; RMS (remote monitoring system) – systém dálkového monitorování.

Tabulka 2 – Průzkum poskytovatelů dálkového monitorování CIED jako třetích stran

Otázka	
Přístup zaměstnanců k PPD	
Jak je přístup k PPD interně kontrolován?	<i>Patentově chráněný server (3):</i> • Proces pro vytvoření identifikace uživatele, 24/7 audit a monitorování • Pro každý nový přístup k PPD je třeba vyplnit formulář, který musí schválit člen výkonného managementu společnosti, aby bylo možno vystopovat přístup a omezený čas/rozsah. • Přístup mají pouze oprávněné osoby. PPD jdou uloženy na zabezpečených místech, kam je k přístupu nutné konkrétní oprávnění.
	<i>Služba VPN (2):</i> • Všechny údaje jsou uloženy na serveru HCP, který odpovídá za umožnění přístupu společnosti a zaměstnancům ke své síti a informacím. K jedinému kontaktu s PPD by mohlo dojít během obsluhy a údržby prováděných na místě nebo přes dálkové přihlášení (log in) k serveru HCP.
Musejí zaměstnanci s přístupem k PPD absolvovat znalostní testy a získat osvědčení o znalosti nařízení GDPR?	• Pouze školení (2) • Testy (3) • Musejí rovněž podepsat chartu IT/závazek (1)
Kybernetická bezpečnost	
Jak je kontrolován přístup k PPD uchovávaným na serverech?	• VPN zákaznickova serveru (2) • VPN serveru společnosti v cloudovém prostředí (1) • Server společnosti s 24/7 auditem a monitorováním, splňující podmínky SOC2 (1) • VPN serveru společnosti NEBO server společnosti v cloudovém prostředí (1)
Zatrhnete prosím zavedená opatření k ochraně vašeho systému dálkového monitorování před nechtěným zveřejněním PPD	Šifrování (3) Dvoustupňová autentizace (2, ve vývoji 1) Firewall (3) Použití zařízení pro vyvažování zátěže (2) Detekce DDoS (3, a podle bezpečnostních opatření Microsoft Azure 1) Jiné: testy zranitelnosti (1) Nelze aplikovat (server zákazníka): 2
Došlo někdy ke kybernetickému útoku (příp. přibližně kolikrát)?	• Ne (3) • Žádný významný útok (kromě tisícovek DDoS běžných na systémech v cloudovém prostředí) (1) • Nelze aplikovat (1)
Byla kybernetická bezpečnost vašeho dálkového monitorovacího systému umístěného v Evropě někdy narušena?	Ne (4) Nelze aplikovat; jde o odpovědnost zákazníka
Regulační otázky	
Považuje vaše společnost sériová čísla hardwaru za PPD?	Ano (2) Ne (2) Nelze aplikovat; jde o odpovědnost zákazníka (zdravotnické instituce/nemocnice)
Ve které zemích jsou umístěny servery uchovávající PPD z vašich dálkových monitorovacích systémů v Evropě?	Nelze aplikovat (2) Francie (2) Spojené království pro tamní zákazníky (1) AWS cloud ve Frankfurtu, Německo (1) PC pro dálkovou podporu přístupu do serveru HCP jsou umístěny v Německu (1)
Kdo je vlastníkem PPD shromážděných z vašich dálkových monitorovacích systémů umístěných v Evropě?	Shromážděné PPD jsou majetkem pacientů, avšak lékaři používající platformu jsou považováni za správce. Nemocnice
Koho považuje vaše společnost za správce údajů PPD shromážděných z vašeho dálkového monitorovacího systému?	Pouze lékaře (1) Lékaře + zdravotnickou instituci (1) Zdravotnickou instituci (1) Nelze aplikovat; jde o odpovědnost zákazníka (zdravotnické instituce/nemocnice) (2)
Žádá vaše společnost pacienty o podepsání informovaného souhlasu, což by vaší společnosti umožnilo shromažďovat PPD z vašich systémů dálkového monitorování? Pokud ano, můžete nám jej laskavě poskytnout?	Ano (1) Ne (3): za získávání informovaného souhlasu pacienta odpovídá klinika nebo nemocnice Zatím ne, ale pracuje se na tom (1)

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Průzkum poskytovatelů dálkového monitorování CIED jako třetích stran (Dokončení)

Otázka	
Shromažďuje a uchovává vaše společnost místo pobytu pacientů?	Ano (1) Ne (4)
Důsledky nařízení GDPR	
Pokud je vám známo, kolik pacientů se obrátilo na vaši společnost s dotazy souvisejícími s nařízením GDPR?	Žádný (5)
Uveďte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR <i>fungování vaší platformy dálkového monitorování</i> . Jak?	Nijak (2) Poměrně málo (3). Pro dodržování pravidel nařízení GDPR bylo nutno vyvinout několik opatření/funkcionalit navíc.
Uveďte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR <i>analýzu obchodní činnosti vaší společnosti</i> . Jak?	Nijak (2) Málo (1) Poměrně málo (2)
Zhodnoťte prosím, do jaké míry ovlivnilo nařízení GDPR <i>každodenní fungování vaší společnosti</i> .	Nijak (1) Málo (1) Poměrně málo (2). Pro dodržování pravidel nařízení GDPR byly vypracovány nová firemní taktika a postupy. Nařízení GDPR se projevilo i v oblasti interní IT. Významně (0) Zásadním způsobem (1)

DDoS (distributed denial of service) – útok DoS (znefunkčnění nebo znepřístupnění internetové služby); GDPR (General Data Protection Regulation) – obecné nařízení o ochraně údajů; HCP (healthcare provider) – poskytovatel zdravotní péče; IT (information technology) – informační technologie; PC (personal computer) – osobní počítač; PPD (private patient data) – soukromé údaje pacienta; SOC2 (Service Organization Control 2) – audit SOC2; SSL (Secure Sockets Layer) – protokol SSL; VPN (virtual private network) – virtuální soukromá síť. Počty odpovědí jsou uvedeny v závorkách.

stat dostatečné a srozumitelné informace ohledně druhu sdílených individuálních údajů i názvu příjemců (čl. 13, odst. 1, písm. e). V Evropě je ve většině institucí běžnou praxí, že získávají informovaný souhlas s RM spíše vyplněním formulářů připravených a poskytovaných výrobcí než vyplněním formulářů připravených každou institucí. Souhlas musí získat správce údajů: může jej získat jeden správce i jménem společného správce (nebo jiného nezávislého správce), pokud se tato skutečnost jednoznačně sdělí subjektu údajů, a když je uvedený výkon přesně popsán v ujednání mezi správci.

Provedli jsme hodnocení formulářů informovaného souhlasu pěti výrobců CIED, které byly distribuovány kardiologů a nemocnicemi během ledna a února 2019. Členové pracovní skupiny poskytli formuláře používané v jejich vlastních institucích a zemích; formuláře z jiných zemí byly získány s pomocí členů jejich národních kardiologických společností. Celkem bylo získáno 72 informačních listů a formulářů souhlasu používaných v 16 evropských zemích; tyto dokumenty byly systematicky analyzovány z hlediska 20 kritérií týkajících se RM a uchovávání údajů, partnerství, práv, přístupu k údajům, využívání údajů pro jiné účely, jejich anonymizace a právní odpovědnosti (tabulka 3). Shoda mezi zeměmi v textech každého výrobce byla posouzena srovnáním jejich verzí v různých jazycích.

Ve většině případů nebyly písemné informace poskytnuté ve formulářích souhlasu jasné, pokud se týče způsobu nakládání s údaji z RM. Jeden výrobce nedefinoval, kolik partnerů bude mít přístup k údajům, zatímco jiní výrobci uváděli různé počty. Strana odpovědná za údaje nebyla definována jedním výrobcem a ostatními výrobci označena současně jako lékař i nemocnice. Žádný výrobce nedefinoval jasně, kdo by měl být považován za „správce údajů“; konkrétní odpovědnost každého výrobce ve

vztahu k údajům nebyla určena. Pokud se týče uchovávání údajů, žádné podrobnosti neposkytli dva výrobci. Ve formulářích čtyř výrobců nebyla práva pacientů jasně vysvětlena; podle dvou výrobců by pacienti neměli mít přístup k vlastním údajům ani možnost odvolat svůj souhlas.

Ve většině případů nebyla definována doba platnosti smlouvy; čtyři výrobci neuvedli, jak dlouho budou údaje pacientů uchovávány. Čtyři výrobci uvedli, že všechny údaje pro výzkum budou anonymizovány. Pouze jeden formulář popsal nějaká technická omezení RM. Nebyly poskytnuty žádné linky na webové stránky nebo zdroje dalších informací. Ve všech případech se informovaný souhlas u každé společnosti lišil mezi jednotlivými jazyky a zeměmi z hlediska struktury, čtivosti a obsahu. Jedna společnost například uvedla v informacích poskytovaných v jedné zemi a jazyku, kde budou uchovávány údaje pacientů, stejnou informaci ve svých formulářích používaných v jiných zemích však již neposkytla.

Tato analýza dokumentů ze 16 zemí nemusí odrážet situaci v celé Evropě. Do doby, než vstoupilo nařízení GDPR v platnost, musela každá země zavést vlastní postupy pro plnění požadavků předchozí direktivy EU. Je možné, že některé společnosti v té době stále revidovaly formuláře souhlasu a že některé nemocnice nezačlenily nejnovější verze do své každodenní praxe. Někteří poskytovatelé zdravotnických služeb možná po dohodě s každým výrobcem používají vlastní formuláře informovaného souhlasu. Někteří výrobci mohli své formuláře souhlasu od doby jejich hodnocení touto pracovní skupinou upravit.

Nevíme, do jaké míry čtivost formulářů souhlasu souvisí s průměrnou úrovní vzdělání a gramotností pacientů v každé zemi, ale většina formulářů souhlasu používá do jisté míry odborné termíny bez podrobných definic. Žádný z nich nepoužívá k vysvětlení principu RM nákrety nebo

Tabulka 3 – Hodnocení formulářů souhlasu k dálkovým monitorováním CIED

	Abbott	Biotronik	Boston Scientific	Medtronic	Microport
Jasná definice dálkového monitorování	Několik aspektů není jasných	Většina aspektů je jasně definována	Většina aspektů je jasně definována	Některé aspekty nejsou dobře definovány	Řada aspektů není definována
Jasně vysvětlení, jak se bude s údaji nakládat	Ne	Ne	Ano	Ne	Ne
Počty partnerů	Praktický lékař, nemocnice, společnost a partneři	Praktický lékař, servisní partneři	Praktický lékař, nemocnice, společnost a partneři	Pacient, praktický lékař, nemocnice a třetí strana	Není definováno
Doba platnosti smlouvy	Není definováno	Není definováno	Šest let po odpojení	Není definováno	Není definováno
Kdo je odpovědný za údaje?	Lékař, nemocnice	Lékař	Nemocnice/klinika	Není definováno	Nemocnice
Kdo je odpovědný za osobní údaje?	Lékař, nemocnice	Lékař	Nemocnice/klinika	Zdravotnické zařízení	Nemocnice
Kdo bude mít přístup k údajům?	Společnost, třetí strana, praktický lékař a nemocnice	Není definováno	Společnost, subdodavatelé, praktický lékař a další lékaři, kteří udělí právo přístupu, vaše nemocnice, zdravotnické orgány	Společnost, třetí strana. Úlohy praktického lékaře a nemocnice nejsou definovány.	Praktický lékař, nemocnice, společnost a pacient
Budou se údaje uchovávat mimo nemocnici?	Ano, v USA	Není definováno	Ano	Ano	Není definováno
Kdo bude uchovávat údaje?	Společnost	Není definováno	Společnost a subdodavatelé	Společnost a třetí strana	Není definováno
Jsou práva pacientů jasně vysvětlena?	Ne	Ne	Ano	Ne	Ne
Má pacient přístup k údajům a/nebo může odvolat souhlas? Je tato otázka jednoznačně definována?	Ne. I pokud pacient odvolá souhlas, jeho údaje se budou používat po dobu deseti let.	Ano, avšak postup není definován	Ano	Ano, napsáním dopisu lékařů	Ano
Budou údaje použity pro statistické nebo výzkumné účely?	Ano	Medicínsko-technický výzkum	Ano, po předchozí anonymizaci	Ano	Není definováno
Je vymezena odpovědnost každé strany (správa údajů, údržba databáze, získaných údajů, softwaru)?	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Jsou jasně vymezeny údaje, které se budou získávat z kliniky, přístroje, osobního kontaktu s pacientem?	Ne	Ne	Ano	Ano	Ne

Pokračování na další straně

Tabulka 3 – Hodnocení formulářů souhlasu k dálkovým monitorováním CIED (Dokončení)

	Abbott	Biotronik	Boston Scientific	Medtronic	Microport
Přístup k údajům je jasně definován a oprávněný	Společnost, třetí strana, praktický lékař a nemocnice	Medicínsko-technický výzkum	Společnost, subdodavatelé, praktický lékař nebo jiný lékař, který umožní přístup, vaše nemocnice, zdravotnické orgány	Ano	Ne
Jak dlouho bude společnost uchovávat údaje	Není definováno	Není definováno	Alespoň šest let nebo více po skončení služby	Není definováno	Není definováno
Kde se budou údaje uchovávat (EU)?	USA	Není definováno	Irsko a USA	Daná země, Nizozemsko a USA	Není definováno
Pacient má různé možnosti volby ohledně informovaného souhlasu	Ne	Ne	Ano, (i) údaje pacienta, (ii) zdravotní údaje a (iii) statistické účely a výzkum	Ne	Ne
V případě výzkumných účelů budou údaje anonymizovány	Ano	Ano	Ano	Ano	Není definováno
Právo odvolat informovaný souhlas	Ano	Není definováno	Kontaktovat společnost, poslat e-mail nebo dopis společnosti nebo vaší nemocnici	Ano	Pouze identifikační údaje, nedefinované zdravotní údaje
Definice doby analyzování údajů	Ne, pouze v případě odvolání souhlasu	Ano, v pracovní době praktického lékaře	Ne	Ne	Není definováno
Přínos definován	Ano	Ano, pouze optimalizace vaší léčby	Ano	Ano	Není jednoznačně definováno
Stanovení technických omezení dálkového monitorování	Ne	Pouze omezení v souvislosti s telefonními sítěmi	Ne	Ne	Ne
V případě potřeby dalších informací, je uvedena nějaká webová adresa nebo jiný odkaz?	Ne	Ne, kontaktovat praktického lékaře	Ne	Ne	Ne
Popis omezení systémů	Ne	Telekomunikační systémy mobilního telefonu	Ne	Ne	Ne
Jsou formuláře informovaného souhlasu pro různé země shodné?	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

CIED (cardiac implantable electronic device) – implantabilní elektronický přístroj v kardiologii.
Byly hodnoceny formuláře souhlasu pěti výrobců CIED, které jsme v lednu a únoru 2019 obdrželi od kardiologů a výrobců.

obrázky. V některých formulářích jsou hustě psané pasáže s malým písmem, jež jsou pro řadu starších pacientů, kteří potřebují CIED, nejspíše obtížně čitelné; objevili jsme i font o výšce pět (1 mm); jednalo se o text jedné společnosti, avšak pouze ve verzích formuláře použitých ve vybraných zemích. Pokud jsou tyto problémy běžné a pacienti rozumějí tomu, co mají podepsat pouze v omezené míře, lze namítat, že jejich podpis je neplatný.

Pro vypracování obecného informačního listu a vzorového formuláře souhlasu s RM použila tato pracovní skupina rady od pacientů s CIED.

Kybernetická bezpečnost a dálkové monitorování srdečních implantabilních elektronických přístrojů

S tím, jak se vyvíjely implantabilní zdravotnické přístroje, zmenšovali výrobci jejich rozměry a snižovali hmotnost. Dnes závisí fungování těchto přístrojů téměř výlučně na softwaru a jsou čím dále více navzájem propojené. I když není kybernetická bezpečnost hlavním tématem této zprávy, je třeba, aby lékaři měli alespoň základní povědomí o hlavních aspektech RM, zvláště proto, že budou muset o této metodě hovořit se svými pacienty, od nichž budou potřebovat souhlas. Některé základní termíny ohledně kybernetické bezpečnosti osobních údajů jsou definovány v doplňkovém materiálu online, příloha S3. Dokument vypracovaný Koordinační skupinou pro zdravotnické prostředky („Medical Device Coordination Group Document“) Evropské komise poskytuje komplexní informace pro výrobce, aby mohli plnit přísné bezpečnostní požadavky při vývoji implantabilních zdravotnických prostředků.

Současné CIED obsahují rádiové rozhraní umožňující bezdrátovou komunikaci s externími programovacími zařízeními nebo základnami, což dovoluje telemetrický přenos údajů i neinvazivní reprogramování nastavení parametrů přístroje. To je sice velký přínos pro pacienty, avšak větší objem softwaru a počet rozhraní v CIED významně rozšiřují prostor pro kybernetický útok a vystavují CIED novým hrozbám. Nedávno publikované studie odborníků v oblasti bezpečnosti prokázaly, že k provádění útoků na implantované zdravotnické přístroje včetně CIED lze využít jak bezdrátové rozhraní, tak analogové rozhraní (senzory a software uvnitř CIED). V současnosti jsou nebezpečnější bezdrátové útoky, protože se snadněji provádějí, zatímco analogové útoky lze úspěšně provádět pouze ze vzdálenosti do 5 cm, a ještě za určitých podmínek, které lze v praxi obtížně splnit.

Pokud se týče bezdrátových útoků na CIED, objevilo se několik zpráv o závažných bezpečnostních slabínách patentovaných bezdrátových protokolů používaných externími přístroji pro komunikaci s CIED. Uvedené studie nabízejí praktické ukázky, jak lze těchto zranitelných míst využít v *in vitro*, nicméně realistických laboratorních experimentech. I když – pokud je nám známo – dosud nebyly provedeny žádné *in vivo* útoky na pacienty, mohli by útočníci snadno využít bezdrátového principu komunikace mezi pacientovým CIED a externími přístroji nejen k zachycení přenášených údajů, ale i k zaslání zlomyslných zpráv do pacientova CIED. Pro pacienty by takové

útoky mohly mít závažné důsledky, protože by potenciálně mohly ohrozit jejich soukromí nebo změnit funkce přístrojů. Vzhledem k těmto informacím vydal v březnu 2019 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration) bezpečnostní sdělení upozorňující uživatele na slabiny z hlediska kybernetické bezpečnosti, protože telemetrický protokol nepoužíval šifrování, autentizaci ani autorizaci.

Jedním důležitým poučením z publikovaných studií bylo zjištění, že výrobci CIED běžně spoléhají na utajování specifikací jejich bezdrátového přenosu jako na jediný prostředek zabezpečení. Pro tento (ne zcela bezpečný) přístup se používá označení „bezpečnost díky neznalosti“ („security through obscurity“), protože předpokládá, že útočníci bez přístupu ke specifikacím protokolu nebudou schopni zjistit, jak systém uvnitř funguje. Několik odborníků nicméně prokázalo, že obecně lze patentově chráněné protokoly prolomit bez přechodných znalostí, což znamená, že nejsou vůbec bezpečné. Jediným řešením je chránit údaje přenášené mezi pacientovým CIED a vnějším přístrojem pomocí kryptografie v kombinaci s dalšími opatřeními. Výrobci CIED mohou přejít od svých slabých, ne zcela bezpečných patentově chráněných protokolů k odolnějším bezpečnostním řešením, která byla dostatečně ověřena odborníky v otázkách bezpečnosti, a ta pak použít podle standardních postupů pro zajištění bezpečnosti.

Mezinárodní srovnání

Od roku 2015, kdy HRS publikovala svůj konsenzuální dokument, se dálkové monitorování stalo v USA standardem péče o pacienty s CIED. Mezi lety 2006 a 2010 bylo přibližně 50 % amerických pacientů s CIED obdařených možností RM touto metodou aktivně monitorováno, a tento podíl stále roste. Pokud se RM nepoužívá, je to spíše důsledkem místní praxe než kvůli charakteristikám jednotlivých pacientů.

Načasování spuštění RM a osvěty pacientů i poskytovatelů péče se mezi jednotlivými institucemi liší. Pacienti obvykle dostávají vysílač/přijímač v době propuštění z nemocnice po implantačním výkonu nebo při jejich první kontrolní návštěvě lékaře po operaci. Pacienti i jejich ošetřovatelé dostanou informace, aby pochopili přínosy a limity RM, dokázali nastavit vysílač/přijímač, věděli, že jejich lékař nebo jiný zdravotnický pracovník je v případě zjištění významné abnormality bude kontaktovat i co od nich arytmiologická služba očekává pro účinnou spolupráci. I když získání podepsaného informovaného souhlasu před zahájením RM není v USA povinné, připravila organizace HRS pro pacienty informační list, který mohou kliniky pro tyto účely používat.

Pokud se pacienti sami nedotáží na to, kam plynou jejich data, obvykle se údaje o výrobcích nebo dalších subjektech zapojených do shromažďování, přenášení nebo uchovávání jejich údajů neprobírají. V USA se poskytovatelé zdravotní péče a pacienti zaměřují především na účinnou implementaci RM a dosud nezaznamenali významnější obavy či znepokojení ohledně ochrany údajů generovaných CIED a dále sdílených přes internet. Existuje sice oficiální doporučení, ale výrobci ve svých souhrn-

ných informacích o přístrojích žádné podrobnosti o kybernetické bezpečnosti neuvádějí.

Zásady informovaného souhlasu

Jeden ze základních principů lékařské etiky, tedy respektování autonomie každého pacienta, je zakotven v nejnovější revidované verzi Ženevské deklarace Světové lékařské asociace. Pacientům se musí dostat co nejvíce informací, které si přejí mít nebo které potřebují, aby mohli přijímat informovaná rozhodnutí. Evropský inspektor ochrany údajů („European Data Protection Supervisor“) nedávno uvedl, že souhlas jako právní základ pro zpracování údajů podle GDPR „musí být dobrovolný, konkrétní, informovaný a jednoznačný“. Aby byl souhlas platný, musí být informace poskytnuty v jazyce, kterému mohou snadno porozumět pacienti bez medicínských nebo technických znalostí, a ve snadno čitelné podobě. Důkazy z jedné kardiologické studie ukázaly, že tomu tak často není, a naše vlastní analýza formulářů souhlasu prokázala podobné odchylky od optimální praxe.

V tomto ohledu nám jako vodítko mohou posloužit poznatky z behaviorálních věd. Aby se pacient mohl rozhodovat účinně a kvalitně, musí se na diskusi podílet lékař nebo jiný zdravotnický pracovník. Obecně platí, že účast pacienta na rozhodování vede k lepším klinickým výsledkům. Použití různých pomůcek pro pacientovo rozhodování může tlumit účinně pocity úzkosti a zlepšit odběr anamnestických údajů. Například pacienti podstupující katetrizaci srdce byli méně anxiózní a lépe informovaní, pokud byli randomizováni do skupiny, která obdržela informace s použitím obrázků.

Konkrétně v kontextu CIED by byl užitečný další výzkum s cílem zjistit, jak dobře pacienti rozumějí způsobu monitorování jejich přístrojů i přenosu, zpracování a ukládání údajů. Nedávno publikovaná studie prokázala, že pacientům se dostává méně informací, než by očekávali a chtěli získat. Jedním z modelů, který by mohl znamenat možnost zkvalitnění tohoto procesu, je model dynamického souhlasu, což znamená, že pacienti mohou udělovat souhlas s různými součástmi péče v různých fázích a v různých časových obdobích, dle vlastního uvážení a s přístupem k dodatečným informacím, pokud a kdy si to přejí; tento model je popisován jako vnímání pacientů spíše jako „partnerů“ než „subjektů“. Zajímavým příkladem v tomto směru je Finsko, kde pacienti mají přes internet zajištěn zcela bezpečný přístup ke všem svým zdravotním záznamům v databázi pacientů, a každý pacient musí souhlasit s tím, že jejich údaje mohou být sdíleny mezi různými zdravotnickými zařízeními. Podle principu lékařské etiky má mít pacient kontrolu nad vlastními údaji a poskytnout předpokládaný přístup k nim během konzultace s lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem, ale pro jiné účely pouze výslovně.

Doporučení

Pro poskytování zdravotní péče podle nejnovějších poznatků a dodržování aktuálního znění nařízení GDPR je nutná dokonalá znalost nejen technických funkcí, ale

i regulačních zásad platných pro medicínské prostředky. Lékaři i poskytovatelé zdravotní péče si rovněž musejí být vědomi zranitelných míst i obecných strategií pro posílení kybernetické bezpečnosti.

Výrobci CIED nepotřebují a nemusejí ani chtít získávat personalizované údaje, musejí však shromažďovat údaje o fungování přístrojů. Proto se doporučuje, aby výrobci vždy shromažďovali a zpracovávali minimální nezbytný objem identifikovatelných údajů, a kdykoli je to možné, měli přístup pouze k pseudonymizovaným údajům, jež by bylo možné v případě potřeby vystopovat pomocí unikátního identifikačního kódu daného přístroje (unique device identification, UDI). Pro účely některých technických analýz plně postačí anonymizované údaje.

Z pohledu této pracovní skupiny je potřeba vypracovat konsenzuální doporučení pro to, jaké údaje je potřeba shromažďovat a sdílet. Evropská asociace srdečního rytmu spolupracuje s Heart Rhythm Society a s výrobci na vypracování slučitelných protokolů. Následující doporučení se týkají konkrétně požadavků GDPR Evropské unie, kybernetické bezpečnosti CIED a důsledků pro získávání informovaného souhlasu:

Interpretace a zavádění nařízení pro obecnou ochranu údajů (General Data Protection Regulation)

Výrobci jsou správci údajů, pokud stanovují cíle („účely“) RM svých přístrojů, pokud určují, které údaje je nutno shromažďovat, a pokud vyvíjejí metody („prostředky“) k získávání těchto údajů. Pokud analyzují a uchovávají shromážděné údaje, mohou vystupovat i jako zpracovatelé údajů. Vzhledem k jejich úloze při stanovování cílů a metod RM však nejsou pouhými zpracovateli údajů ve vztahu k nemocnicím.

Nemocnice jsou rovněž správci údajů, protože stanovují klinické indikace pro shromažďování údajů na dálku z CIED i podrobnosti výkonu a určují, které údaje jednotlivých pacientů se shromažďují a analyzují.

Pracovní skupina doporučuje, aby pouze nemocnice byly schopny převádět pseudonymizované údaje z přístroje na informace konkrétního pacienta. Lékaři a ostatní zdravotničtí pracovníci zaměstnaní v nemocnici kontrolují údaje poskytnuté výrobcem nebo poskytovatelem jako třetí stranou; mohou následně přijímat jakákoli indikovaná klinická rozhodnutí, mohou uchovávat údaje a mohou zahájit a provádět sekundární analýzy údajů.

Nejvhodnějším modelem je model dvou společných správců. K tomu je třeba uzavřít závaznou smlouvu mezi dvěma správci, v níž jsou přesně vymezeny jejich příslušné odpovědnosti a povinnosti. Koncept takové smlouvy je dostupný jako doplňkový materiál online, příloha S4.

Nezávislé kardiology, kteří působí jako osoby samostatně výdělečně činné, je nutno považovat za správce údajů, pokud mají soukromou praxi nebo pracují jako soukromí/nezávislí praktičtí lékaři v nemocnici.

Poskytovatelé třetí strany jsou zpracovatelé údajů, pokud byli správcem údajů pověřeni ke shromažďování, analýze a přenosu údajů získaných RM CIED. Je nutno vypracovat smlouvu mezi správcem a zpracovatelem; téma, která musejí být ve smlouvě zmíněna, jsou uvedena v doplňkovém materiálu online, příloha S5.

Je zapotřebí konkrétního doporučení Evropského sboru pro ochranu údajů (European Data Protection Board), které se týká zachování rovnováhy mezi požadavky nařízení GDPR (umožňující pacientům individuální kontrolu jejich vlastních údajů) a požadavky nařízení o zdravotnických prostředcích (MDR) (požadující od výrobců dohled nad jejich zdravotnickými prostředky spojenými s vysokým rizikem). Právní konzultace ze strany Evropské komise by mohly objasnit otázky týkající se používání osobních údajů ze zdravotních registrů a klinických databází pro sekundární výzkum. Podle předběžného názoru evropského inspektora ochrany údajů (European Data Protection Supervisor) pověřeného ochranou údajů a vědeckým výzkumem, který byl publikován v lednu 2020, je třeba dále pracovat na vytvoření kodexu praxe.

Kybernetická bezpečnost

Výrobci musejí vyvinout bezpečné šifrované protokoly pro komunikaci mezi implantovaným CIED a jeho lokálním vysílačem/přijímačem. Výrobci musejí obecně popsat, jaká bezpečnostní opatření přijímají.

Všechny údaje přenášené internetem nebo přes cloudové úložiště výrobcům, poskytovatelům třetí strany a nemocnicím musejí být rovněž šifrovány nebo jakýmkoli jiným způsobem zabezpečeny.

Evropská komise musí založit a podporovat práci odborné laboratoře pro provádění testů zranitelnosti zdravotnických prostředků aktivovaných přes internet, jak zní ustanovení nařízení o zdravotnických prostředcích EU.

Informovaný souhlas

- (1) Pracovní skupina doporučuje získávat souhlas jak pro implantaci CIED, tak pro jeho následné RM současně; ideálně ještě před implantací přístroje. To by měla být odpovědnost nemocnice, která má uchovávat i kopie formuláře souhlasu.
- (2) Pacientům je nutno poskytovat informace v jejich mateřském jazyce bez nadměrného používání odborných

výrazů. Popis implantátu a jeho monitorování musí být snadno pochopitelný průměrně gramotným osobám. Grafické informace jsou srozumitelnější než velké plochy textu. Nesmějí se používat malé fonty.

- (3) Informace poskytnuté pacientovi musejí zahrnovat způsob přenosu jejich údajů, způsob zabezpečení celého procesu a s kým a pro jaké účely jsou údaje sdíleny. Informace připravené výrobcem pro pacienty v souhrnu bezpečnosti a fungování v klinické praxi (Summary of Safety and Clinical Performance), který bude nyní k dispozici pro všechny implantabilní zdravotnické prostředky spojené s vysokým rizikem včetně CIED, musí obsahovat podrobnosti o dálkovém monitorování.
- (4) Leták s obecnými informacemi a vzorový formulář souhlasu je k dispozici v doplňkovém materiálu online, příloha S6. Ten lze upravit podle konkrétních místních požadavků nebo pro konkrétní přístroje a nové technické prostředky, vždy však bude důležité vysvětlit princip RM jednoduchým jazykem bez právní terminologie a poskytnout odpovědi na časté dotazy.
- (5) Pacientům je nutno umožnit přístup k jejich vlastním údajům shromážděným pomocí RM. Výrobci musejí sami dohodnout s nemocnicemi, jak toto zajistit, snad pomocí společného portálu, který by bylo možno rovněž používat pro dynamický souhlas. Předběžný návrh Evropské datové strategie přiznává absenci nástrojů, které by umožnily jednotlivcům domáhat se svých práv podle GDPR, jako například „webových rozhraní pro požadování přístupu k osobním údajům“.

Doplňkový materiál: dostupný online v časopise *Europace*.

Literatura*

1. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R, et al. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles – ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. *Europace* 2020;22:1742–1758.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Aktuální sdělení

Z historie kardiologie

Zpráva o knize



Prof. MUDr. Jan Černý, CSc., se dožívá 80 let



V únoru letošního roku se v úctyhodné kondici dožívá 80. narozenin významný český cévní, srdeční a transplantační chirurg, prof. MUDr. Jan Černý, CSc.

Profesor Černý byl po maturitě přijat ke studiu na Lékařskou fakultu Univerzity J. E. Purkyně v Brně. Promoval v roce 1963 a svoje první chirurgické kroky prožil na chirurgickém oddělení nemocnice v Rumburku. V roce 1967 složil atestaci 1. stupně z chirurgie a po pěti letech všeobecné chirurgické praxe se vrátil zpět do Brna na II. chirurgickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny.

Během práce na II. chirurgické klinice složil v roce 1972 atestaci 2. stupně z chirurgie, v roce 1980 obhájil kandidátskou dizertační práci a v roce 1984 byl jmenován docentem pro obor chirurgie. Profesorem chirurgie byl pak jmenován v roce 1991.

Do popředí jeho zájmu se postupně dostala cévní chirurgie. Zejména díky jeho pracovitosti a neúnavné práci se II. chirurgická klinika stala jedním z předních československých pracovišť v cévní chirurgii. Prof. Černý se zasloužil zejména o rozvoj arteriovenózních (a-v) zkratků pro dialýzu, o zavedení retroperitoneálního přístupu k břišní aortě a extraanatomických bypassů. Dokázal důležitost hluboké stehenní tepny pro rekonstrukční cévní operace na dolní končetině, zavedl horní hrudní sympatektomii a chirurgickou léčbu syndromu horní hrudní apertury („thoracic outlet syndrome“). Podílel se na vývoji a na klinickém použití první české pletené cévní protézy „Mikrofroté“, za což byl v roce 1987 oceněn Národní cenou.

Během působení na II. chirurgické klinice se intenzivně věnoval i experimentální činnosti. Spolu s prof. Kořístkem takřka na koleně, bez odpovídajícího technického vybavení, vypracovali a na mnoha pokusech na prasatech úspěšně ověřili techniku transplantace jater, za což obdrželi Cenu G. Mendela.

Podílel se také na rozvoji transplantačního programu v klinické praxi. Byl hlavní hybnou silou kolektivu, který pod vedením prof. Kořístka poprvé v Československu v roce 1983 provedl úspěšnou transplantaci jater v klinic-

ké praxi. Za přínos k řešení problematiky transplantace jater mu byla udělena Státní cena.

Jako vedoucí chirurg v kolektivu prof. Vašků implantoval více než stovku různých typů mechanických srdečních podpor – od jednostranné podpory až k umělému srdci, a významně se tak podílel na světových úspěších programu totální srdeční náhrady. Za tuto výzkumnou činnost obdržel v roce 1986 Státní cenu. V 1987 jako první v Československu implantoval umělé srdce i v klinické praxi.

Pro jeho vysoké odborné i nepochybné organizační schopnosti mu bylo v roce 1984 svěřeno vedení kardiocirurgického a transplantačního oddělení ve fakultní nemocnici. Od roku 1991 je pracoviště jako Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie samostatným subjektem a prof. Černý se stal jeho prvním ředitelem. Po nástupu na toto oddělení prof. Černý vyvinul maximální snahu, aby se pracoviště zařadilo k nejlepším v republice. Vlivem jeho příkladné pracovitosti a neúnavnosti se podařilo zvýšit dostupnost srdečních operací, které se z výjimečných zákroků staly každodenní činností. Ruku v ruce se zvyšováním počtů výkonů se zlepšovaly i jejich výsledky. Téměř výlučně zásluhou pana profesora se oddělení, kde byl k dispozici jediný kvalitnější monitor, několik pomalu dosluhujících respiračních přístrojů a kde by se infuzní pumpy v té době daly spočítat na prstech jedné ruky, změnilo na kardiocentrum, jehož přístrojové vybavení snese srovnání s předními evropskými pracovišti.

Hlavními oblastmi jeho zájmu byly zpočátku operace pro ischemickou chorobu srdeční, kde se snažil nalézt optimální metodu pooperační ochrany myokardu. Jeho snaha vyústila v používání kontinuální hypotermické kardioplegie cestou aortokoronárních bypassů, která výrazně zlepšila operační výsledky. K chirurgické léčbě ischemické choroby srdeční patřilo i řešení výdutí levé komory. Poté se jeho zájem obrátil k aktuálním novinkám, kde zejména na poli záchovných operací na mitrální chlopní patřil k pionýrům tohoto přístupu v ČR a dosáhl vynikajících výsledků.

Vedle srdečních operací se zasloužil i o další rozvoj transplantací. Transplantace jater se staly rutinní operací s výbornými výsledky. Operační tým pod vedením prof. Černého uskutečnil v roce 1992 první transplantaci srdce v Brně. V roce 1995 provedl jako první v České republice transplantaci srdce u dítěte, v roce 1998 první kombinovanou transplantaci srdce a ledviny a v roce 2005 první transplantaci současně tří orgánů (srdce, játra, ledvina). Jako chirurg byl nesmírně zručný, vedl svoje spolupracovníky k tomu, že rutinní fáze operace by měly být provedeny co nejrychleji a vlastní výkon na srdci pak maximálně pečlivě a beze spěchu. Právě v rychlém, ale pečlivém provedení operace viděl základní předpoklad úspěchu. V případě zdánlivě ztraceného případu nebo závažných komplikací se nikdy nevzdával a dokázal usilovně bojovat po mnoho hodin o život pacienta.

Mimo organizační a vlastní chirurgické práce se po celou dobu intenzivně věnoval i vědecko-výzkumné a peda-

gogické činnosti. Byl řešitelem nebo spoluřešitelem celé řady vědeckovýzkumných úkolů a grantů. Je autorem nebo spoluautorem několika stovek odborných prací publikovaných v domácí i v zahraniční literatuře a přednášek, prezentovaných na vědeckých akcích doma i v zahraničí. Součástí jeho práce je i oponování množství odborných publikací, kandidátských a doktorských dizertačních prací a závěrečných zpráv grantů. Všeobecně známé jsou i jeho pedagogické schopnosti vysvětlit jednoduše a zajímavě i ty nejsložitější chirurgické postupy a problémy. Toto učitelské nadání, k němuž položili základy oba jeho rodiče, dokázal přivést téměř k dokonalosti.

Protože na prvním místě všech úvah a veškeré práce prof. Černého byl pacient a jeho zdraví, vydobyl si uznání a vysoký respekt spolupracovníků a kolegů.

Profesor Černý by mohl být příkladem pro mnohé chirurgy v nazírání na vlastní práci a v tom, že za neúspěchy viděl vlastní chyby ať již v indikaci k operaci, v nesprávně zvolené operační taktice, či v technické chybě při operaci. Byl náročný nejen na sebe, ale i na všechny svoje spolupracovníky, kteří s ním nejednou zažívali krušné chvíle.

Profesor Černý se díky své vysoké odbornosti a neutuchajícímu zájmu o srdeční chirurgii a transplantace těšil všeobecnému uznání široké lékařské i laické veřejnosti. Za svoji praxi prošel mnohými významnými funkcemi v odborných společnostech. Po dobu dvou funkčních období

byl předsedou České společnosti kardiiovaskulární chirurgie ČLS JEP, byl členem výboru České transplantční společnosti. Je i členem mezinárodních organizací – Evropské společnosti pro srdeční a hrudní chirurgii a Evropské společnosti pro srdeční a cévní chirurgii. Byl členem vědecké rady ministerstva zdravotnictví a členem vědecké rady Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. V roce 2010 obdržel Cenu města Brna. V roce 2011 mu prezident republiky Václav Klaus za jeho celoživotní činnost udělil medaili Za zásluhy II. stupně, Za zásluhy o stát v oblasti vědy.

Při všech těchto pracovních aktivitách si jen těžko hledal volný čas. Pokud to však bylo jen trochu možné, tak prof. Černý trávil svoje volné chvíle procházkami se svým pejskem v okolí rodného Vranova nebo sbíráním hřibů ve stráních pod Pradědem. Svoji obdivuhodnou kondici si stále udržuje i celoročním hraním tenisu, kde zejména při deblu často strčí do kapsy mnohem mladší spoluhráče.

Vážený pane profesore, milý Honzo, chtěl bych Ti za sebe i za všechny kolegy poděkovat za vše, co jsi udělal pro pacienty a co jsi nás během let naučil. Do dalších let Ti přejeme především pevné zdraví, aby sis mohl v plné míře užívat teď už přece jen volnějšího života.

Ad multos annos,

Petr Němec

Prof. MUDr. Jan Černý, CSc., se dožívá významného životního jubilea

Výbor České kardiologické společnosti se připojuje ke gratulaci doc. Petra Němce – pan profesor Jan Černý se v únoru dožívá ve výborné formě osmdesátin. Vše o profesním i osobním životě jste si přečetli ve výše uvedené laudaci, je zřejmé, že česká kardiologie by bez přínosu pana profesora byla o mnohé ochuzena. Zastával významnou úlohu v rozvoji kardiiovaskulární chirurgie a transplantční chirurgie, ohromující čísla jeho operačních výkonů jak na koronárních tepnách, tak na srdečních chlopních a poté i transplantacích srdce a dalších orgánů potvrzují jeho nezastupitelné místo v historii oboru. Kromě kardiochirurgie byl také průkopníkem v transplantacích jater, v současné transplantaci více orgánů a transplantacích srdce u dětí.

Dosáhl řady významných ocenění, je také čestným členem České kardiologické společnosti, s níž mnoho let úzce spolupracoval.

Vážený pane profesore, milý Jendo, chtěl bych Ti vyjádřit velký dík za Tvůj velký přínos české kardiologii i kardiochirurgii, dík za všechny Tvé nemocné a nyní i za výbor České kardiologické společnosti. Ať jsi zdrav a v životě Tě dále provází radost nad tím, jak se Tvůj obor i nadále rozvíjí.

Srdečně za výbor ČKS,

Michael Aschermann



Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, má jubileum



Obr. 1 – Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Je to neuvěřitelné, ale můj největší přítel, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, se dožívá 70 let. Sedmdesátníky si ale představuji zcela jinak a Jirka je ukázkou toho, že dnešní sedmdesátník je na vrcholu své kariéry, ale ještě stále toho má hodně před sebou. Tak tento úvod jsem napsal již před deseti lety, ale místo sedmdesátník, tam bylo šedesátník a stále to platí.

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC., se narodil 25. 2. 1951 v Brně a oslaví tedy v roce 2021 sedmdesáté narozeniny. Gymnázium i lékařskou fakultu absolvoval v Brně, promoval v roce 1975 (obr. 1).

Jeho otec byl inženýr stavař a stavěl přehrady, a tak mladý Jirka ve svém mládí cestoval po stavbách českých přehrad. Stalo se tedy, že do první třídy nastoupil v Ústí nad Labem, kde tatínek zrovna stavěl. Jirka nemá vlastní sourozence. Matka zemřela tragicky, když mu bylo 16 let, ale už od devíti let ho vychovával jeho děda – prof. RNDr. Jiří Klapka, DrSc., který byl profesorem matematiky na VUT a měl velký vliv jak na Jirku, tak především na jeho děti. S dědou žil až do jeho smrti v roce 1976 a díky němu vystudoval medicínu a dostal do vínku základy vědeckého myšlení.

Jirku jsem poznal na začátku 80. let minulého století, kdy jsem jako medik přišel na II. internu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, na oddělení 65, kde Jirka působil jako samostatně pracující lékař čerstvě po druhé atestaci z vnitřního lékařství. Postupně se mezi námi vyvinulo nerozlučné přátelství ještě umocněné tím, že jsme skoro 15 let sdíleli společný inspekční pokoj. Toto přátelství překračuje hranice zaměstnání a prožili jsme spolu více než 150 kongresů.

V mládí (a nejen v mládí, ale po celý život) hodně sportoval, věnoval se závodně judu, v němž byl dvakrát akademickým mistrem Moravy a dvakrát bronzovým na celostátní univerziádě v polotěžké váze. Přestože procestoval celý svět, tak jeho nejoblíbenějším místem je jich rodinná chalupa na Bredůvce.

Profesor Vítovec je ženatý, jeho manželka Lenka byla staniční sestra na dialýze na II. interní klinice. Má dvě děti

Leničku (1981) a Jirku (1978) z prvního manželství (manželka Eva zemřela tragicky v roce 1986) a tři vnoučata Vojtíka, Klárku a Františka (obr. 2).

Ještě za studií jej k interní medicíně přivedl tehdy asistent, později profesor Semrád, který mu dal základy klinického myšlení. Po promoci nastoupil na I. interní kliniku FN u sv. Anny, kterou tehdy vedl doc. MUDr. Jan Žák, CSc. Jiří byl na jednotce intenzivní péče spolu s doc. MUDr. Václavem Chaloupkou, CSc. V roce 1981 dostal nabídku od profesora Klabusaye dělat klinickou farmakologii, a tak přešel na II. interní kliniku, kde se seznámil se svým učitelem, vzorem a přítelem prof. MUDr. Milošem Štejfou, DrSc. (zemřel v roce 2015). Kandidátskou práci obhájil v roce 1988. Docentem vnitřního lékařství se stal v roce 1995 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. Má tři druhé atestace – z vnitřního lékařství (1982), z klinické farmakologie (1991) a kardiologie (1997). V letech 1997–2003, kdy v čele Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně stál jeho další přítel a vzor prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., vykonával funkci proděkana.

V roce 2002 se stal přednostou I. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny v Brně. Tuto kliniku vedl až do roku 2012, kdy se rozhodl ukončit své působení jako přednosta a stal se zástupcem přednosty pro školství.

Již několik let je hlavním odborným zájmem prof. Vítovce kardiologická farmakologie a srdeční selhání a hypertenze. Publikoval přes 25 knih (jeho zatím poslední kniha Léčba kardiologických onemocnění vyšla na podzim 2020), více než 40 článků v zahraničí a více než 700 článků v tuzemsku. Byl předsedou Pracovní skupiny srdečního selhání, pokladníkem České kardiologické společnosti a byl předsedou organizačního výboru Výročního sjezdu České kardiologické společnosti. Je členem výboru České internistické společnosti ČLS JEP a České společnosti pro hypertenzi. Byl mu udělen titul Fellow Evropské kardiologické společnosti (FESC) a z mezinárodního hlediska je třeba připomenout, že byl národním koordinátorem několika velkých klinických studií, které zcela zásadně ovlivnily kardiologickou farmakologii: studie MERIT (1999), která definitivně určila jasné postavení beta-blokátorů u srdečního selhání, a studie



Obr. 2 – Profesor Vítovec se ženou Lenkou a vnoučaty Klárkou, Vojtíkem a Františkem (zleva)

SHIFT, publikované v roce 2010, která v první řadě jasně ukázala, že tepová frekvence je rizikovým faktorem po infarktu myokardu, a která do kardiologické farmakologie uvedla novou lékovou skupinu, tzv. blokátory If kanálu. Byl hlavním investigátorem ve studii IMPROVE-IT a jeho centrum nabralo nejvíce pacientů na celém světě – 78.

Byl zástupcem šéfredaktora časopisu Kardiologická revue, který se postupně změnil na současný časopis Kardiologická revue – Interní medicína, kde nyní pracuje jako šéfredaktor.

Profesor Vítovec je nejenom uznávaný odborník v oboru kardiologie a vnitřní lékařství, ale také výborný pedagog, který vychoval celou řadu dobrých lékařů. Je rovněž vzácným člověkem s pevným charakterem, který si udržel po celou dobu svého odborného působení.

Milý Jirko,

přejeme Ti nadále plné zdraví, hodně elánu a kolem sebe jen příjemné lidi. Za celou rodinu si ale především přeje-me, abys byl pořád stejný, protože neznáme člověka, který by o Tobě řekl něco špatného. Jsi náš velký vzor a nejlepší přítel.

Ad multos annos,

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC;

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC,

I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta

Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice

u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, slaví životní jubileum

Navazuji na laudaci, kterou napsal pan profesor MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, uvedenou výše.

Pan profesor MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, se 25. 2. 2021 dožívá v plné síle skvělého kardiologa, sportovce a gentlemana 70 let. Po promoci v roce 1975 nastoupil na I. interní kliniku FN u sv. Anny, v roce 1981 pak přešel na II. interní kliniku, kde se seznámil se svým učitelem, vzorem a přítelem prof. MUDr. Milošem Štejfou, DrSc. Na klinice pak pracoval na řadě oddělení, v řadě funkcí a v roce 2002 se stal přednostou I. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně. Tuto kliniku vedl až do roku 2012, kdy se rozhodl ukončit své působení jako přednost a stal se zástupcem přednosti pro školství.

Kandidátskou dizertační práci obhájil v roce 1988, docentem vnitřního lékařství se stal v roce 1995 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. Absolvoval atestace z vnitřního lékařství (1982), z klinické farmakologie (1991) a kardiologie (1997). V letech 1997–2003 vykonával funkci proděkana Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Je zajímavé a mimořádné, že kromě klasické klinické kardiologie, kde se věnoval na vysoké úrovni především problematice hypertenze a srdečního selhání, se stala hlavním odborným zájmem Jirky Vítovce kardiologická farmakologie. Z uvedených oblastí postupně publikoval přes 25 knih (jeho zatím poslední kniha Léčba kardiologických onemocnění vyšla na podzim 2020), více než 40 článků v zahraničí a více než 700 článků v domácím odborném tisku. Je hlavním autorem monografií Farmakoterapie kardiologických onemocnění (vyšla třikrát v letech 2000, 2004, 2017) a Léčba kardiologických onemocnění, která vyšla dvakrát (2018 a 2020).

Od roku 1999 byl opakovaně členem výboru České kardiologické společnosti, kde zastával funkci pokladníka a byl členem Lékové komise. Dále byl předsedou Pracovní skupiny srdečního selhání, také byl několikrát předsedou organizačního výboru Výročního sjezdu České kardiologické společnosti. Je členem výboru České internistické společnosti ČLS JEP a České společnosti pro hypertenzi. Od roku 2011 je čestným členem České kardiologické společnosti, čestným členem Slovenské kardiologické společnosti. Byl mu udělen titul Fellow of European Society of Cardiology (FESC). Získal

řadu ocenění – Cenu Jihomoravského kraje v roce 2016, Cenu města Brna v oblasti „lékařské vědy a farmacie“ v roce 2017, zlatou medaili Veterinární a farmaceutické univerzity v roce 2018 a Pamětní medaili LF MU v roce 2019.

V mezinárodním kontextu jeho činnosti zmíním, že byl národním koordinátorem řady multicentrických klinických studií, které zcela zásadně ovlivnily kardiologickou farmakologii: studie MERIT (1999) a studie SHIFT, byl hlavním výzkumníkem ve studii IMPROVE-IT, ve které jeho centrum nabralo nejvíce pacientů na celém světě.

Je zástupcem šéfredaktora časopisu *Cor et Vasa*, členem redakční rady *Vnitřního lékařství*.

Profesor Vítovec je také oblíbený a uznávaný pedagog, který vychoval celou řadu mladých a mladších kardiologů. Je rovněž vzácným člověkem s pevným charakterem, který si udržel po celou dobu svého odborného působení. Jistě to bylo příznivě ovlivněno i tím, že celý život aktivně sportoval, věnoval se závodně judu, pravidelně jezdí na hory lyžovat a velmi rád má cestování. Radost mu k tomu dělá jeho milá rodina, od manželky Lenky přes dceru Lenku, syna Jirku a dnes především milovaná vnoučata Vojtíka, Klárku a Frantíka.

Na závěr si dovoluji osobní poznámku – s Jirkou Vítovcem se známe mnoho let, vždy byl vzorem výborného lékaře, moudrého, sportovně založeného člověka, který na sebe dokázal upozornit jak ohromnou znalostí kardiologie, s citem pro praktickou kardiologii, tak svou noblesou, je příkladem osobnosti, která se vždy snaží porozumět a řešit problémy, pokud se kolem ní vyskytnou. Často šly naše myšlenky společnou cestou a dokladem může být i to, že jsme spolu vymysleli a realizovali dnes již tradiční běh Jiřího Tomana, akci pro sportovce mezi kardiology oblíbenou na Výročním sjezdu v Brně (letos by měl být 18. ročník!).

Milý Jiříku,

je mi ctí, že Ti mohu za sebe a za výbor České kardiologické společnosti poděkovat za krásné roky spolupráce ve prospěch české kardiologie a srdečně popřát ještě mnoho aktivních let jak v práci, tak s Tvou rodinou.

Srdečně,

Michael Aschermann



MUDr. Jiří Humhal sedmdesátníkem

Emeritní primář II. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze se 26. února 2021 dožívá sedmdesáti let stále v plné aktivitě. Promoval na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze v roce 1975, pak pracoval jeden rok jako sekundární lékař interního oddělení nemocnice v Mladé Boleslavi. V roce 1976 pak přestoupil na II. interní kliniku FVL UK v Praze a tomuto pracovišti zůstal věrný až do současné doby a pracuje na něm i nyní. Prošel zde různými funkcemi od sekundárního lékaře, vedoucího lékaře jedné z prvních koronárních jednotek v Československu až po vedoucího lékaře oddělení kardiologické diagnostiky a terapie, současně se angažoval v činnosti pedagogické jako odborný asistent 1. LF UK v Praze. Na tomto pracovišti také začal rozvíjet svoji specializaci kardiologa – po atestaci z vnitřního lékařství I. a II. stupně atestoval také z kardiologie (1993) a přitom se stále více věnoval diagnostické katetrizaci, od roku 1989 také výkonům intervenčním, byl v nevelké skupině intervenčních kardiologů, kteří v té době v Československu přispěli k rozvoji koronárních angioplastik. Prošel tedy postupným rozšiřováním indikací angioplastik, podílel se na náboru nemocných v legendárních studiích PRAGUE-1 a PRAGUE-2, na katetrizačním sále ho můžeme najít ještě dnes, kdy má za sebou více než 6 000 provedených intervencí jak plánovaných, tak v akutním programu infarktu myokardu. Byl dále řešitelem řady klinických studií fáze III,

PURSUIT, PRESTO, OASIS-5, SEPIA, APEX, PLATO, EARLY, ATLAS a dalších. Aktivní byl i v činnosti přednáškové na řadě republikových i zahraničních odborných akcích, v ČR pořádaných zejména Českou kardiologickou společností. Jako pedagog se podílel na pregraduální výuce studentů 1. LF UK a také v postgraduální výuce v kardiologii a intenzivní péči pořádané ČLS JEP, odbornými společnostmi a Českou lékařskou komorou. Publikoval více než 40 publikací v odborném tisku s problematikou kardiovaskulárních onemocnění. Je člen České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České kardiologické společnosti, Asociace akutní a intervenční kardiologie ČKS, Evropské kardiologické společnosti a České internistické společnosti ČLS JEP. Jiří Humhal je tedy především prakticky orientovaným kardiologem, v katetrizační laboratoři oblíbený svým racionálním přístupem k řešení problematických a náročných výkonů. Zůstal při tom skromným spolupracovníkem, se kterým je vždy radost pracovat. Sedmdesátky se dožívá v plné síle a jeho zručné ruce ještě pomohou řadě dalších nemocných.

Za výbor ČKS přejeme Jirkovi hlavně dobré zdraví a radost jak z hezké práce, tak z milé rodiny, která ho životem provází.

*Srdečně,
Michael Aschermann*

Doc. MUDr. Eva Mandysová, CSc., a MUDr. Pavel Formánek v letošním roce oslavují svoje významné životní jubileum a oba ve stejný den



Doc. MUDr. Eva Mandysová, CSc.

Evu Mandysovou jsem potkal poprvé v roce 1990 na půdě Výzkumného ústavu fyziologických regulací ČSAV, kam jsem se chodil vzdělávat, když ještě prakticky neexistovala kardiologie v Nemocnici Na Homolce (NNH). V tu chvíli jsem netušil, že za méně než dva roky se stane mojí kolegyní a na Kardiologickém oddělení Nemocnice Na Homolce stráví následující bezmála 30 let.

Ačkoliv se to u dam nesluší, zde musím přece jen s pravdou ven a konstatovat, že Eva Mandysová se narodila 6. března 1951 v Praze a tamtéž i vystudovala Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze (dnes 1. LF UK) a studium ukončila v roce 1975 promocí. Ihned po promoci nastoupila do Ústavu embryologie FVL UK na Albertově a Albertov neopustila ani po třech letech, kdy začala pracovat na dětské patologii FVL UK v budově Hlavova ústavu, a to do roku 1980. Jen pro zajímavost, tam jsme se málem potkali již v té době, protože na albertovské patologii jsem pracoval v nultém ročníku v letech 1980–1981 a tam jsem také měl čest poznat manželku Evy Mandysové MUDr. Václava Mandyse, pozdějšího profesora patologie (potkali se hned na fakultě). Ten pak přesídlil na 3. LF UK, kam jinak než na půdu tamní patologie. S ním má dvě dcery.

Po pěti letech strávených převážně v teoretických ústavech Eva posléze přesedlala na pracoviště zabývající se klinickou prací a tím byl Výzkumný ústav tuberkulózy a plicních nemocí. To už byla v jiné části hlavního města Prahy, a to na Bulovce. A protože ani po čtyřech letech nechtěla opustit areál Bulovky, přesídlila o kousek dál, a to do Výzkumného ústavu fyziologických regulací (VÚFR) Československé akademie věd, kde se naplno mohla začít věnovat problematice klinické echokardiografie pod vedením Petra Niederleho. Koncem osmdesátých let ve VÚFR společně organizovali kursy echokardiografie, tedy jakési semináře, které se staly živnou půdou budoucích odborníků v oboru, a stali se tak součástí vznikající moderní české echokardiografie. Byla to také Eva Mandysová, která mně v té době pomohla orientovat se v této metodě, získat základní informace, a byla to také ona, která mě přesvědčila, že na naše oddělení jsem za tehdy „nekřesťanské“ peníze pořídil první sondu pro jícnovou echokardiografii na Ho-

molku. Naše vztahy se díky stále užší spolupráci utužovaly, a tak netrvalo dlouho a Eva Mandysová, v té době již od roku 1991 s vědeckou hodností kandidáta lékařských věd, to když na půdě Fyziologického ústavu ČSAV obhájila dizertační práci na téma „Dipyridamolový test kombinovaný s izometrickou zátěží u ischemické choroby srdeční“, spolu s Petrem Niederlem zahájili svoje působení na Kardiologickém oddělení NNH. To bylo léto 1992. Stala se vedoucí echokardiografické laboratoře a úseku neinvazivní kardiologie a později se stala zástupkyní pro vědu a výzkum kardiologického oddělení. V době, kdy se v Nemocnici Na Homolce zotavoval v devadesátých letech ze své plicní operace prezident Václav Havel, byla i jeho ošetřující lékařkou.

Na Kardiologickém oddělení NNH pokračovala dále ve vědecké i klinické práci, věnovala se výuce studentů na 3. LF UK, kde také v roce 2008 habilitovala s prací na téma: „Neinvazivní hodnocení systolické funkce levé komory“. Eva Mandysová se velmi aktivně zapojila do práce České kardiologické společnosti, od roku 1996 byla členkou výboru Pracovní skupiny echokardiografie ČKS a po dobu šesti let vykonávala funkci předsedkyně výboru PS echokardiografie a z ní vzniklé Česká asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod (ČAKVZM). Její zásluhy o rozvoj a práci v České kardiologické společnosti byly oceněny udělením čestného členství, a to již v roce 2011. Samozřejmě nesmíme zapomenout ani na její členství v Evropské kardiologické společnosti a řadu jejích odborných aktivit v rámci European Association of Echocardiography. Je tedy téměř jisté, že její specializace na echokardiografii, nebál bych se ani použít pojmu jako „echokardiografická škola Petra Niederleho“, se jí stala osudem a hlavní odbornou náplní. I s ohledem na to, jak se například zasloužila o rozvoj použití tkáňové dopplerovské echokardiografie u nás, je nutno její práci vysoce ocenit. Eva je zcela logicky i publikačně aktivní, je například spoluautorkou monografie „Echokardiografie“, dále publikovala knihy o kontrastní a jícnové echokardiografii. Je autorkou mnoha článků a odborných publikací v našich i zahraničních časopisech a její přednáškovou aktivitu na tuzemských i zahraničních kardiologických sjezdech lze směle hodnotit na výbornou. Není tedy divu, že je i aktivní lektorkou postgraduálního vzdělávání Institutu postgraduálního vzdělávání lékařů a byla a je pořadatelkou vzdělávacích kursů v echokardiografii.

Přísluší mi vůbec hodnotit životní a profesní pouť Evy Mandysové, a to nejenom s ohledem, že mám tu čest napsat toto připomenutí jejího životního jubilea? Mohu připustit odpověď: „Ano,“ zvláště s ohledem na všechny ty společně prožité chvíle v práci i mimo ni. Nepřísluší mi hodnotit, ale konstatovat, a to se vši skromností, že Eva Mandysová představuje úžasný příklad pro současné i budoucí lékařky – kardioložky! Zkrátka, že je možné se zhostit vysoce angažovaného profesního postu se vši ctí a vysokou erudovaností, s podporou rodiny a pracovního týmu, je žena typu Evy Mandysové úžasnou připomínkou



toho nejlepšího, co přináší ženský fenomén: pečlivost, slušnost a nadhled, a to nekonstatuji jako nějaký militantní feministka. Toho všeho si i já sám prostě na Evě vážím, je to pro mě důležité především a právě i po těch letech, které jsme strávili na společném pracovišti. Vzpomínám si, jak ještě začátkem devadesátých let spolu s Petrem Niederlem, Bohdanem Kallmunzerem na půdě VÚFR plánovali možnost založení efektivního kardiologického pracoviště na Homolce, jak jsme v Drážďanech připravovali naši první společnou klinickou studii, kam jsme vyráželi vozem Citroën s možností nastavení polohy podvozku a ještě po německých „hitlerkách“, jsme si říkali, jak se nám to krásně jede, jak jsme později přicházeli s úžasným pozorováním pozitivního efektu „resynchronizační“ léčby u nemocných se systolickou dysfunkcí a rozšířeným komplexem QRS u jedné z našich prvních pacientů.

Vážím si toho, že Eva je stále svěží, dynamickou a aktivní součástí kolektivu kardiologického oddělení a celé české kardiologické obce, a tedy i já sám za sebe, za kolektiv pracovníků kardiologického oddělení NNN a také za členstvo České kardiologické společnosti si dovoluji Evě Mandysové blahopřát k jejímu životnímu jubileu a zároveň i poděkovat nejenom za tu spoustu odvedené práce! *Přejeme Ti, Evo, mnoho zdraví a svěžestí do dalších let!*

MUDr. Pavel Formánek

Tohoto věčně mladého muže jsem vždy považoval za svého souseda. Pocházíme totiž oba dva z pražských Vršovic, ale on zůstal Vršovickým věrný, když absolvoval gymnázium v Praze v Přípotoční ulici, zatímco já už na základku utekl do Nuslí. Potkali jsme se pak znovu. To už byl po absolvování vysoké školy, a to konkrétně Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze, od roku 1985 na půdě pražského Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Tam nastoupil okamžitě v roce 1985, a to nejdříve na Koronární jednotku Kliniky kardiologie pražského IKEM, kde pracoval a získával první znalosti z kardiologie pod vedením pozdějšího profesora Vladimíra Staňka. Byl to právě profesor Staněk se svým výjimečným smyslem pro hledání nových talentů, který přesvědčoval Pavla, aby okusil kouzlo intervenční kardiologie. Pavel sám se zprvu k této nabídce a zároveň výzvě specializovat se v tomto suboboru stavěl poměrně negativně, protože mu nepřípadal nijak příjemný pohled na krev, ale po nějakém tom váhání skutečně někdy v roce 1992 provedl svoji první koronární intervenci. Stalo se

to pod odborným vedením Jozefa Kováče, ale to se ještě koronární intervence v IKEM prováděly jak v bývalém pavilonu B1 i B5. To už se ale chystal k atestaci z kardiologie, kterou získal ve stejném roce zase jako já, tedy v roce 1993.

Znovu jsme se začali potkávat, když jsem na Kliniky kardiologie IKEM po své atestaci začal nepravidelně-pravidelně docházet, abych se zdokonalil v katetizačních technikách, hlavně v souvislosti s potenciálním zavedením intervenční kardiologie na půdě Nemocnice Na Homolce. Tehdy jsem tam chodil tuším každý patek a velmi často jsem byl u stolu právě s Pavlem Formánkem. Takže netrvalo dlouho, a protože měl v sobě zakořeněný ten duch „čistoty“, začali jsme soutěžit, kdo udělá výkon bez jediné kapky krve na rouškování. Vytvořili jsme si za tu relativně krátkou dobu velmi vřelý vztah, a také asi proto dlouho neváhal, a když jsme na homolkovskou kardiologii prosadili zakoupení prvního specializovaného angiografického přístroje k vyšetřování a intervenci věnitých tepen, souhlasil s možností svého životního přestupu. Pavel se stal tedy prvním vedoucím úseku intervenční kardiologie v NNN a začal od nuly budovat a tvořit kolem sebe specializovaný tým, a tím dal základ k rozvoji této metody i v Nemocnici Na Homolce. V té době jsme spolu prováděli koronární intervence každé úterý a pátek a mohu s klidným svědomím konstatovat, že pokud ovládám nějaké dovednosti na poli intervenčních technik, pak je to právě díky Pavlovi Formánkovi. Má totiž v sobě úžasný dar trpělivosti a schopnosti, řekl bych, až metodického vedení.

Pamatuji se například na naše první společné výjezdy na konferenci Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), když se ještě konaly výhradně ve Washingtonu DC. Byli jsme tam spolu v době, kdy tam prakticky nebyl nikdo z České republiky, to mluvím právě o letech 1996, 1997. Díky kamarádovi Slávkovi Januškovici jsme také spolu na Homolce provedli první alkoholovou septální ablací v roce 1999 u nemocného s hypertrofickou kardiomyopatií a pak jednu z prvních alkoholových ablací epikardiálního ložiska komorové tachykardie u nemocného s arytmií bouří někdy kolem roku 2001. Byly to krásné roky rozvoje české intervenční kardiologie, která začala díky studiím PRAGUE a zvláště, ale nejenom Petrovi Widimskému mít dobré jméno nejen v Evropě, ale po celém světě. Právě Pavel Formánek byl hlavním zkoušejícím u nás na Homolce pro řadu studií, jakými byly studie PRAGUE-2, studie podpořené grantem NIH, což byly studie BARI a BARI 2D a dále třeba studie ASSENT-4 PCI. Pavel jako představitel tehdejší nové generace intervenčních kardiologů je také dlouhodobým členem České kardiologické společnosti a aktivně se podílí na činnosti a organizaci akcí České asociace intervenční kardiologie, zejména velmi oblíbených a úspěšných workshopů.

Pavel Formánek je s velmi krátkou přestávkou stabilní a nedílnou součástí týmu kardiologie Nemocnice Na Homolce. Vážím si ho pro jeho přátelskou, klidnou a přemýšlivou povahu, pro schopnost odhadnout, který postup je pro pacienta ten nejlepší. Vážím si ho zároveň i pro jeho vztah k rodině, jeho manželce Romaně a jeho dětem.

Přejeme tedy za celý kolektiv kardiologie Nemocnice Na Homolce a českou kardiologii Pavlovi Formánkovi mnoho zdraví a sil do dalších úspěšných profesních let, mnoho spokojených pacientů a hodně prožitého štěstí v kruhu rodiny.

Petr Neužil



MUDr. Pavel Formánek s manželkou Romanou

Třicet let Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně

Petr Němec, Jan Černý

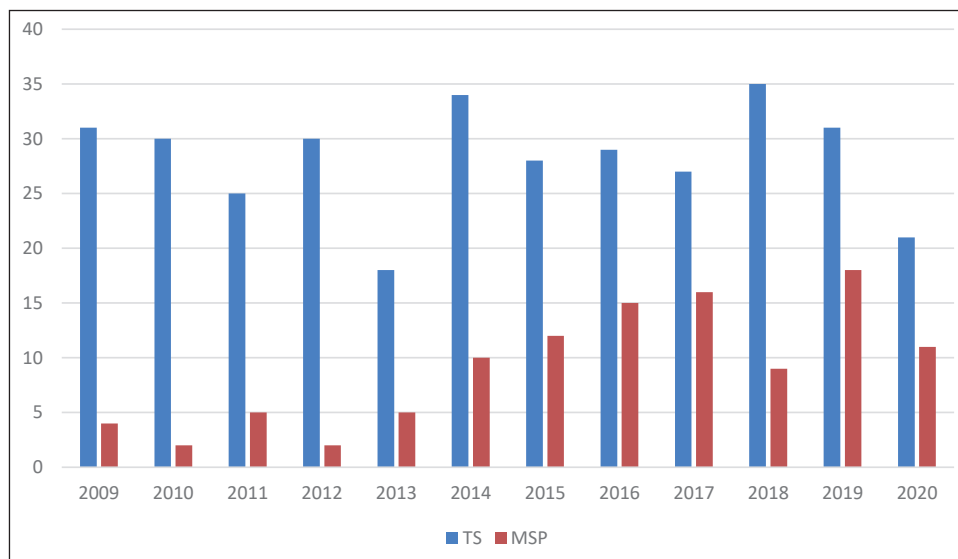
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) v Brně sídlí v areálu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Je samostatným právním subjektem, řízeným Ministerstvem zdravotnictví ČR. Poskytuje vysoce specializovanou zdravotní péči v oblasti kardiovaskulárních chorob a provádí se zde transplantace srdce, jater či ledvin. Jeho význam vysoce překračuje jeho přirozenou spádovou oblast, neboť se tady léčí pacienti nejen z celé Moravy, ale i z dalších částí České republiky a Slovenska.

Zakladatelem brněnské kardiouchirurgie byl prof. MUDr. Jan Navrátil, DrSc., dr. h. c., který provedl první srdeční operaci už v roce 1953 a věnoval se rozvoji kardiouchirurgie až do svého odchodu do Vídně v roce 1967. Kořeny našeho současného pracoviště spadají do roku 1984, kdy vzniklo v rámci FN u sv. Anny samostatné kardiouchirurgické oddělení, pod vedení doc. MUDr. Jana Černého, CSc. V roce 1988 bylo toto pracoviště vyčleněno z fakultní nemocnice a zařazeno do nově vzniklého Institutu medicínského výzkumu, který v Brně vznikl spojením čtyř pracovišť: Výzkumného ústavu traumatologického, Výzkumného ústavu klinické a experimentální onkologie, Výzkumného ústavu pediatrického a Kardiouchirurgického a transplantačního oddělení. Po rozpadu této nesourodé instituce pak od roku 1991 vzniklo samostatné pracoviště – Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno. Od té doby se také datuje jeho prudký rozvoj po všech stránkách. Postupně byly výrazně navýšeny počty srdečních operací. Jejich spektrum se také rozšiřovalo; mimo klasických srdečních operací pro ischemickou chorobu srdeční a výměny chlopní pro jejich vady se začaly provádět záchovné operace nejprve na mitrální a později i na aortální chlopní. Postupně se také začal zavádět

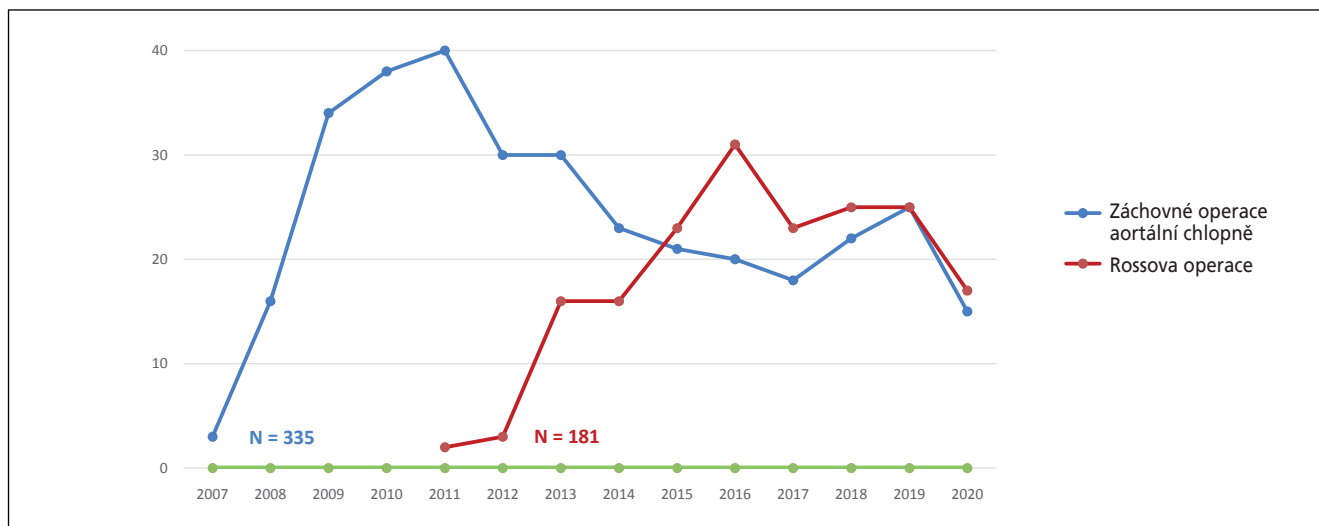
výkon MAZE pro fibrilaci síní. Postupem času se naopak postupně utlumila dětská kardiouchirurgie, protože počty operací se snižovaly a motolské centrum bylo schopné veškerou operativu vrozených vad u dětí zvládnout. Zkušenosti z dětské kardiouchirurgie jsme však zúročili v programu léčby vrozených vad u dospělých pacientů.

Mezi nejdůležitější klinické programy pracoviště v současné době patří:

- **Program transplantace srdce** zahájený počátkem devadesátých let minulého století a následně doplněný programem implantace dlouhodobých mechanických srdečních podpor (obr. 1). Technický pokrok a miniaturizace srdečních podpor vedou v posledních letech k nárůstu počtů implantací levostranné srdeční podpory (LVAD) nejen jako indikace k překlenutí k transplantaci srdce, ale v určitých případech i jako alternativa srdeční transplantace (tzv. destinační léčba). Tito pacienti vyžadují velmi precizní monitoraci a časté kontroly, aby se snížilo riziko některých vážných komplikací. Na CKTCH byla vyvinuta vlastní aplikace k telemonitoraci těchto pacientů. Pacient vkládá data přes webové rozhraní nebo přes aplikaci na smartphonu. Tato data se týkají parametrů srdeční pumpy, mezinárodního normalizovaného poměru (INR), subjektivních obtíží i objektivních příznaků, které mohou časně identifikovat blížící se komplikaci. Pokud některý z parametrů přesáhne nastavenou bezpečnostní hranici, program automaticky upozorní ošetřující personál. Výsledky jsou denně kontrolovány koordinátorkami programu a v pří-



Obr. 1 – Počty transplantací srdce (TS) a implantací dlouhodobých mechanických srdečních podpor (MSP)



Obr. 2 – Počty záchovných operací aortální chlopně a Rossových operací. Pokles počtu záchovných operací po roce 2011 koreluje se zavedením programu Rossových operací.

padě potřeby konzultovány ošetřujícími lékaři. V aktuálním období pandemie covidu aplikace umožňuje pečlivou monitoraci pacientů, přičemž pacienti nemusejí tak často podstupovat mnohdy náročnou cestu do nemocnice.

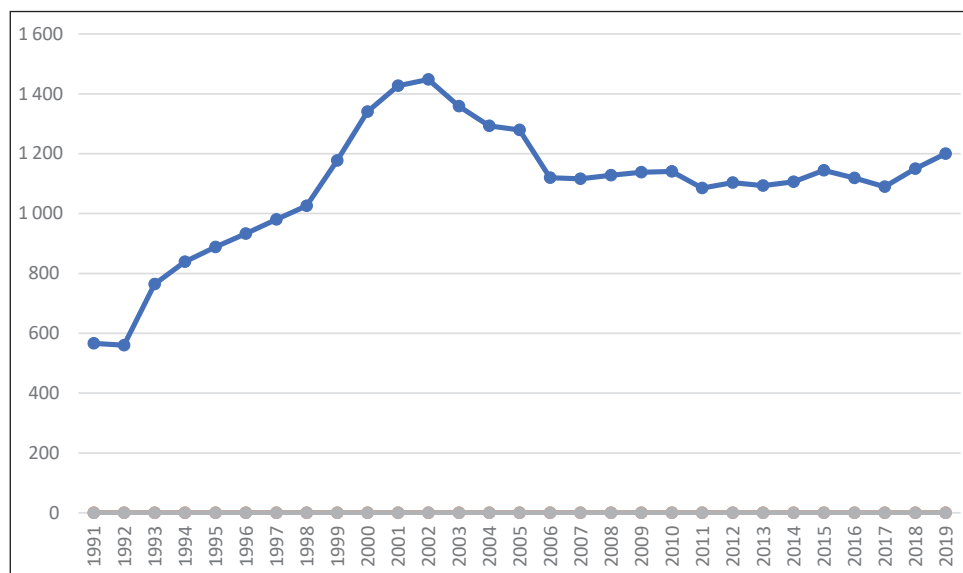
- **Komplexní program operací na aortální chlopní a aortálním kořeni.** Tento program zahrnuje nejen všechny typy záchovných operací při aortální regurgitaci, ale i Rossovu operaci u mladších nemocných. Tato operace umožňuje nemocným žít zcela aktivní život bez nutnosti antikoagulační léčby. Její dlouhodobé výsledky jsou výrazně lepší jak z pohledu přežívání, tak z pohledu vyšší kvality života než klasická náhrada aortální chlopně mechanickou protézou. V poslední době jsme také zahájili program implantace sítě ExoVasc®, která zamezuje další dilataci kořene nebo ascendentní aorty zejména u pacientů s vrozenými vadami pojivové tkáně (obr. 2).
- **Miniinvasivní přístupy v kardiochirurgii.** V posledních letech se snažíme nabídnout pacientům co nejšetrnější operační postupy, včetně miniinvasivních přístupů. Nejprve jsme rutinně zavedli endoskopické odběry žilních štěpů pro revaskularizace myokardu. Poté náhrady aortální chlopně z ministernotomie nebo minitorakotomie, videoasistované operace atrioventrikulárních chlopní a defektů síňového septa a totálně endoskopické operace pro fibrilaci síní. Všechny tyto typy miniinvasivních přístupů umožňují kratší dobu umělé plicní ventilace, kratší dobu pobytu na jednotce intenzivní péče a časnější rehabilitaci. Také výsledný příznivý kosmetický efekt není pro pacienty zanedbatelný.
- **Program nekoronárních intervencí.** První a nejpočetnější skupinou jsou transkatérové implantace aortální a plicnicové chlopně nebo chlopně do chlopně transfemorálním nebo transapikálním přístupem a intervence na mitrální chlopní formou MitraClipu. V nejbližší době plánujeme i transapikální implantaci mitrální chlopně. Druhou a stále

se rozvíjející skupinou jsou implantace stentgraftů při postižení hrudní nebo břišní aorty. Třetí skupinou jsou pak implantace okludérů nejčastěji při defektech mezikomorového septa.

- **Neinvasivní echokardiografická diagnostika.** Velká kumulace chlopenních vad na našem pracovišti spolu s velmi dobrým technickým vybavením umožnila kvalitní erudici našich echokardiografistů. V roce 2004 začala nová éra 3D zobrazení (naše pracoviště bylo touto technikou vybaveno jako první v ČR a jedno z prvních v Evropě). Přestože se transtorakální 3D zobrazení nestalo běžnou rutinou, znamenalo začátek výcviku v této metodě. Ta pak byla plně rozvinuta se zavedením 3D jícnové echokardiografické sondy v roce 2007 a od roku 2008 po vybavení operačního sálu echografickým přístrojem s 3D modalitou se stala běžnou rutinou při operacích i při navigaci během výkonů intervenční kardiologie. V současné době CKTCH disponuje nejmodernější echokardiografickou technikou jak na operačních sálech, tak i v ambulantním provozu. Výrazný pokrok představují od roku 2017 používané nové jícnové sondy s vysokou snímkovou frekvencí umožňující dosáhnout vysoké kvality 2D i 3D obrazu, a to i v barevném dopplerovském zobrazení. CKTCH si svůj primát v 3D echokardiografii zachovává nadále i v oblasti erudice lékařů. V roce 2010 bylo na pracovišti založeno mezinárodní výukové centrum pro 3D echokardiografii, kde bylo dosud v individuálním tréninku vyškolen 100 echokardiografistů z ČR i ze zahraničí.

V dnešní době poskytujeme dospělým pacientům nejširší spektrum srdečních operací v České republice a trvale zavádíme nové operační postupy a přístupy. Díky tomu udržujeme v posledních 15 letech počty operací na stabilní úrovni bez poklesu (obr.3). Od roku 1991 jsme za dobu existence samostatného pracoviště operovali více než 32 tisíc pacientů se srdečním onemocněním.

Výraznou změnou prošla i perioperační péče, která umožní chirurgovi větší komfort provést výkon a pacien-



Obr. 3 – Počty operací srdce. Pokles počtu operací mezi roky 2000–2004 byl dán vznikem nového kardiologického pracoviště v Olomouci.

tovi rychlé a bezbolestné zotavení. Jestliže na začátku 90. let byli pacienti odpojeni od ventilátoru za několik dní a všichni dostali transfuzi, tak nyní jsou extubováni za několik hodin a transfuzi dostane jen třetina. Pro komplexní operace a polymorbidní pacienty máme k dispozici dočasnou náhradu orgánových funkcí, jako jsou mimotělní oxygenace, krátkodobá mechanická podpora oběhu, extrarenální a extrahepatální eliminace. To umožňuje získat potřebný čas na zotavení i takovým pacientům, u nichž byla dříve operace srdce kontraindikována.

Součástí centra je i genetická laboratoř, která se zabývá aplikací moderních molekulárně-genetických metod v klinické diagnostice a výzkumu ve třech hlavních oblastech.

První oblastí je detekce původců infekčních komplikací na úrovni rozpoznání genetické informace virů, bakterií a plísň zejména u pacientů s oslabenou imunitou po transplantacích orgánů, ale i u pacientů s meningitidou, endokarditidou nebo infekcí kloubů.

Druhou oblastí je molekulární diagnostika vrozených poruch imunity pro dětské i dospělé pacienty, jež spočívá v určení vrozených mutací v genech, které jsou zodpovědné za správnou funkci imunitního systému. Včasné stanovení přesné diagnózy je důležité pro správné nastavení léčby i pro genetické poradenství.

Třetí oblastí je určení genetické dispozice ke vzniku aterosklerózy. Genetická laboratoř je součástí národního centra a národním koordinátorem projektu MedPed (Make early diagnoses to prevent early deaths), jehož cílem je včas diagnostikovat a léčit pacienty s familiární hypercholesterolemí. Genetická laboratoř se podílí na

vedení mezinárodní iniciativy při Evropské společnosti pro aterosklerózu, která mapuje toto onemocnění ve více než 60 zemích světa, a také koordinuje pilotní projekt screeningu tohoto onemocnění u novorozenců v České republice.

Nedílnou součástí činnosti CKTCH je pregraduální a postgraduální výuka. V roce 2020 byla zřízena Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie CKTCH a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU). Tímto krokem se prohloubila spolupráce s LF MU Brno a CKTCH.

Významné místo v náplni práce CKTCH zaujímá vědecko-výzkumná a publikační činnost. CKTCH spolupracuje s řadou výzkumných pracovišť v České republice i v zahraničí a také se podílí na řešení řady grantových výzkumných projektů a výsledky své práce publikuje v mezinárodně uznávaných časopisech nebo formou sdělení na odborných konferencích.

V současnosti pracoviště nejvíce trápí nedostatek prostorů, což je zásadní limit jak pro současný provoz, tak i pro další rozvoj. Proto intenzivně pracujeme na projektu výstavby nového samostatného objektu. Ten by zajistil prostory, které budou odpovídat současným standardům, umožní pacientům odpovídající komfort a zaměstnancům adekvátní prostory.

Doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA,
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie,
e-mail: petr.nemec@cktch.cz;
prof. MUDr. Jan Černý, CSc.,
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie



Požadavky na výcvik kardiologů v endovaskulární léčbě akutních ischemických iktů.

Mezioborová dohoda Iktové rady Evropské kardiologické společnosti (ESC Council on Stroke), Evropské asociace perkutánních kardiovaskulárních intervencí (EAPCI) a Evropského výboru pro neurointervence (European Board for Neurointerventions, EBNI)

Obsah původního dokumentu¹ pro Cor et Vasa zpracoval Petr Widimský.

ESC Council on Stroke. Iktová rada Evropské kardiologické společnosti (ESC Council on Stroke) vznikla v roce 2016 jako mezioborový orgán propojující evropské kardiology s dalšími odbornostmi: neurology, neuroradiology, cévními chirurgy, angiology, neurochirurgy a dalšími. Od počátku usilovala o úzkou spolupráci s evropskými společnostmi těchto oborů: European Stroke Organization (ESO), European Academy of Neurology (EAN), European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Association of Neurosurgical Societies (EANS) a European Board for Neurointerventions (EBNI). Dobrou spolupráci potvrzovalo členství významných vedoucích představitelů všech těchto společností v řídicím výboru ESC Council on Stroke. Výsledkem této spolupráce jsou dva zásadní dokumenty, jež definují roli kardiologů v diagnostice, léčbě a prevenci iktů.^{1,2}

Dovoluji si zde shrnout nejdůležitější informace z druhého dokumentu „Interdisciplinary management of acute ischaemic stroke: Current evidence training requirements for endovascular stroke treatment“, který definuje pravidla pro výcvik intervenčních kardiologů v intervenční léčbě akutních ischemických iktů. Tato doporučení jsou kompromisem mezi původními požadavky kardiologů (tříměsíční výcvik) a neuroradiologů (dvouletý „full-time“ výcvik). Cílem tohoto významného dokumentu je zapojením intervenčních kardiologů (na základě jejich adekvátního výcviku) umožnit zlepšení dostupnosti endovaskulární léčby iktů v Evropě.

Dostupnost katetizační trombektomie. Hlavním cílem společného snažení lékařů různých odborností musí být široká a rychlá dostupnost endovaskulární léčby akutních ischemických iktů pro všechny evropské občany. Klinický úspěch léčby akutního ischemického iktu je definován jako dosažení modifikované Rankinovy škály (mRS) 0–2 za tři měsíce po středně těžkém nebo těžkém iktu. Intravenózní trombolýza tohoto výsledku dosahuje v 19–40 %, zatímco úspěšnost endovaskulární léčby se pohybuje v rozsahu 33–71 %. Počet léčených k záchraně jednoho pacienta (NNT) činí pouhých 2,6, a tato metoda tak patří mezi nejúspěšnější léčebné metody v medicíně vůbec. Proto je nutno do systému péče zahrnout všechny lékařské specializace, které mají zkušenosti v perkutánních katetrových intervencích včetně kardiologů, kteří jsou speciálně vhodnou cílovou skupinou pro výcvik v léčbě iktů proto, že provádějí velké počty výkonů u akutních stavů. Podmínkou však musejí být dostatečné znalosti neurovůd a iktových intervenčních postupů.

Iktové týmy. Endovaskulární léčba iktů má být prováděna výhradně v nemocnicích, které poskytují nonstop

(24/7/365) dostupnost celého multidisciplinárního iktového týmu: neurologa, neurointervenčního lékaře, neurochirurga, radiologa, intenzivisty, kardiologa, cévního chirurga, případně dalších. Tým má být veden neurologem.

Dosavadní zkušenosti kardiologických pracovišť s prováděním mechanické trombektomie u ischemických iktů jsou velmi nadějně a výsledky srovnatelné s neuroradiologickými pracovišti. Samozřejmě ve všech případech jsou kardiologové pouze součástí multidisciplinárního týmu, vedeného neurologem. Kardiologové v zásadě zajišťují jen část (případně celý) intervenčního „servisu“, vše ostatní je na neurospecialistech. Počet takových center se ve světě postupně zvyšuje (Istanbul, Kapské Město, Frankfurt, Bitterfeld, Breda, Nitra, Gaia, Einthoven, Moskva, Ravalpindi, Doylestown, New Orleans, Budapešť, Praha).

Role intervenčních kardiologů v systému péče o akutní iktu. Zapojení intervenčních kardiologů je doporučeno tam, kde není zajištěna rychlá a nepřetržitá (24/7/365) dostupnost endovaskulární léčby iktů a kde jsou splněny podmínky pro nepřetržitě fungování celého interdisciplinárního iktového týmu vedeného neurologem. Může se jednat (a) o připojení jednoho či dvou intervenčních kardiologů k existujícímu malému týmu intervenčních neuroradiologů tak, aby byla zajištěna nepřetržitá dostupnost léčby, nebo (b) o provádění intervencí na kardiologickém angiosále vybaveném i pro angiografie mozkových tepen tam, kde intervenční neuroradiologie není provozována. Indikace k výkonu jsou v kompetenci neurologů. Při rozhodování o zahájení programu endovaskulární léčby iktů je nutno vzít v potaz především očekávané počty těchto výkonů – pracoviště by jich mělo ročně provádět nejméně 50 a každý operátor nejméně 15 ročně. Toho lze docílit jen v oblastech s počtem obyvatel ve spádové oblasti nad 0,5 milionu.

Teoretická příprava kardiologů na provádění mechanických trombektomií. Je vhodné, aby příprava trvala nejméně rok, a musí být zaměřena na znalosti klinických neurovůd (především na všechny typy cévních mozkových příhod a jejich diferenciální diagnostiku) a na všechny zobrazovací metody mozku při cévních mozkových příhodách. Vhodnouází může být kurs EXMINT, pořádaný jako dvě čtyř- až pětidenní akce v průběhu jednoho roku. Během této doby se kardiologové musejí podílet i na rozhodování iktového týmu o trombolytické léčbě.

Praktický výcvik v intervenčních technikách. V začátku přípravy je velmi vhodné využít tréninku na simulátoru, což umožní detailní seznámení s anatómií cévního zásobení mozku a s technologií a materiály používanými při intervencích. Trénink na simulátoru však nemůže nahradit reálný výcvik při živých intervencích. Kardiologové

vé mají výhodu ve velké zkušenosti se získáváním cévních přístupů a s manipulací katétry v cévním řečišti, ale musejí se naučit speciálním technikám používaným pro intrakraniální výkony. Velkou výhodou je, pokud intervenční kardiolog má předchozí zkušenosti s karotickým stentingem a s digitální subtrakční angiografií (DSA), která je pro intrakraniální výkony nezbytná. K tomu, aby intervenční kardiolog mohl začít samostatně provádět intervenční léčbu ischemických iktů, je nezbytné, aby předtím pod dohledem zkušeného neurointervenčního lékaře provedl 75 mozkových angiografií a podílel se aktivně na endovaskulární léčbě 50 ischemických iktů (25 jako druhý operátor + 25 jako první operátor). Celkové trvání výcviku by mělo být jeden rok, může být intermitentní, za předpokladu dosažení uvedeného počtu výkonů. Intervenční kardiologové, kteří podstoupí tento výcvik, mohou poté být zapojeni do pohotovostních služeb pro endovaskulární léčbu akutních ischemických iktů, ale nesmějí provádět žádné elektivní intrakraniální výkony.

Jak zahájit činnost nového centra v situaci, kdy výcvik kardiologa na jiném pracovišti není možný? V situaci, kdy intervenční kardiolog nemůže opustit své pracoviště na dobu jednoho roku a podstoupit výcvik v komplexním cerebrovaskulárním centru anebo kdy takové centrum nemá kapacitu kardiologa do výcviku přijmout, je (za předpokladu plné podpory lokálních neurologů, radiologů i poskytovatelů zdravotní péče) přijatelný následující postup. Program zahájit s jedním intervenčním neuroradiologem a jedním intervenčním kardiologem, který se od neuroradiologa postupně učí a požadované počty výkonů provede pod jeho kontrolou. Tento lokální výcvik musí být doplněn prohlížením dostatečného počtu nahraných skutečných případů, účastí na seminářích o cévních mozkových příhodách, výcvikem na simulátoru a analýzou nahraných obrázků z výpočetní tomografie (CT), CT angiografie, CT

perfuze a magnetické rezonance mozku. I v této situaci je však nezbytné, aby kardiolog absolvoval stáž v komplexním cerebrovaskulárním centru, zejména proto, aby měl možnost vidět komplikace výkonů a jejich řešení.

Kontrola kvality. K zajištění kvality by mělo centrum provádět nejméně 50 intervencí pro akutní ikty ročně a každý operátor nejméně 15 těchto výkonů ročně. Musí být sledována úspěšnost výkonů: angiografická rekanalizace TICI 2b–3 u více než 60 % pacientů, embolizace fragmentů trombu do jiného povodí u méně než 15 % pacientů a symptomatické intrakraniální krvácení (parenchymový hematoma s klinickým zhoršením) u méně než 10 % pacientů.

V originálním dokumentu¹ jsou v tabulkách uvedeny další podrobnosti včetně indikací k výkonům, struktury tří úrovní léčby iktů podle velikosti centra, seznamu požadovaných teoretických znalostí, počtů požadovaných výkonů. Originální dokument (volně dostupný – „open access“) samozřejmě obsahuje i úplný seznam literatury.

Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC,
Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha,
e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Nardai S, Lanzer P, Abelson M, et al. Interdisciplinary management of acute ischaemic stroke: Current evidence training requirements for endovascular stroke treatment. Eur Heart J. 2020 Nov 7;ehaa833. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa833. Online ahead of print.
2. Widimsky P, Doehner W, Diener HC, et al. ESC Council on Stroke. The role of cardiologists in stroke prevention and treatment: position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. Eur Heart J 2018;39:1567–1573.

SEZNAM INZERENTŮ



Amgen s.r.o.,
Klimentská 1216/46,
110 02 Praha 1
www.amgen-edukace.cz



Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129,
140 00 Praha 4
<https://www.muji.novartis.cz>



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



Po stopách Stanislava Mentla z Malé Losenice do vinohradské nemocnice

Pavel Čech

Klíčová slova:

Biotypologie
Československá/Česká kardiologická společnost
Kardiologie
Mentlový prášky
Ministr veřejného zdravotnictví
Stanislav Mentl

Keywords:

Biotypology
Cardiology
Czechoslovak/Czech Society of Cardiology
Mentl's pills
Minister of Public Health
Stanislav Mentl

SOUHRN

U příležitosti loňského 100. výročí promoce Stanislava Mentla (1894–1981) i 50. výročí jeho odchodu na odpočinek po půlstoletém působení na polích kardiologie, biotypologie, antropologie i lázeňství jsou zde připomínány jeho zemědělské kořeny a první polovina života včetně studijních let v Praze, práce na srdečním oddělení univerzitní polikliniky i podíl na založení a vedení Československé kardiologické společnosti i Československé biotypologické společnosti a vedení prvního našeho lůžkového srdečního oddělení až k funkci ministra veřejného zdravotnictví ve 12denní vládě generála Syrového, jež po vyhlášení a příkladném provedení všeobecné mobilizace nepřežila mnichovský diktát (druhá polovina života od poválečného sestupu a pádu předsedy České kardiologické společnosti až k posmrtné rehabilitaci zasluhuje zvláštního pojednání).

ABSTRACT

On the occasion of last-year graduation centennial as well as the 50th retirement anniversary of Stanislav Mentl (1894–1981) after a half-century activity in the fields of cardiology, biotypology, anthropology, and balneology, his peasant roots and the first half of his life are remembered here including the study years in Prague, the work at the Cardiology Department of the University Outpatient Clinic as well as the involvement in the founding of the Czechoslovak Society of Cardiology and the Czechoslovak Biotypological Society and the direction of our first inpatient cardiological ward up to the participation as the Minister of Public Health in Jan Syrový's 12-day government that declared and successfully performed general mobilization but did not survive the Munich diktat (the other half of the life from the post-war decline and fall of the Czech Society of Cardiology President up to his posthumous rehabilitation deserves a separate treatise).

Úvod

Pouhých 40 let uplyne 12. září 2021 od skonu někdejšího předsedy České kardiologické společnosti; přesto už 10. listopadu 2019, v den 125. výročí narození, byl hrob profesora Stanislava Mentla (obr. 1) v 18. oddělení II. obecního hřbitova na pražských Olšanech pokryt zetlelým listím a figurální reliéf na zašlé pískovcové stěle se vytrácel, tak jako se tento kardiolog vytrácí z historické paměti. Loňské 100. výročí jeho promoce a 50. výročí odchodu na odpočinek nabízejí příležitost ke stručné připomínce.

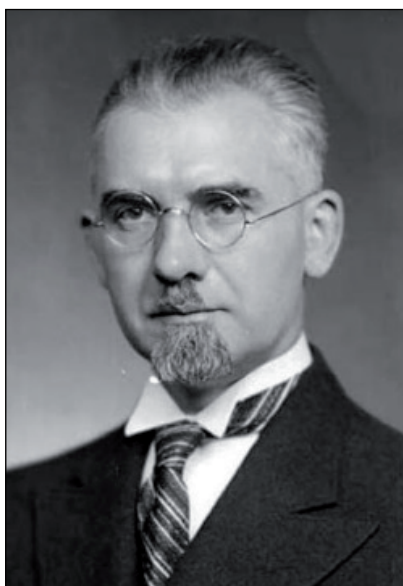
Předkové

Kořeny mateřské i otcovské strany Mentlova rodu spočívají hluboko v zemědělské půdě jihovýchodních a jihozápadních Čech: matka proslulého rodáka z Malé Losenice¹ přišla na svět v téže vsi u Přibyslavě 23. 2. 1875; toho dne ji pak římskokatolický farář Jan Holík² pokřtil jménem Valburga^{1,3–5} po svatě benediktinské léčitelce, přičemž v matrice narozených to jméno poněkud zčeštil na „Valburka“. Dívčin otec Jan Luncar, rolník v Malé Losenici č. 7, byl synem velkolosenického celolánika Matěje Luncara a jeho ženy Kateřiny, pocházející „z Lisy“ (míněna zřejmě víska Lysá, dnes část obce Horní Krupá) nedaleko Německého (dnes Havlíčkova) Brodu. Valburžina matka Marie, rozená Havlíčková, byla dcerou nízkovského celolánika Matěje Havlíčka a jeho ženy Anežky, rozené Zikmundové, rovněž z Nízkova.²

V Malé Losenici č. 33 žijící Valburga Luncarová se tři měsíce před dovršením 20 let provdala za svobodného katolíka o 18 let staršího; byl to Hynek,^{1,3,5} vzácně Ignác⁶ Mentl, c. k. četnický závodčí (hodností rovný rotnému v armádě) z Ratají v soudním okrese Uhlířské Janovice,³ domovskými příslušný do Horažďovic⁵ a narozený 15. 12. 1856 v „Ouředě“^{5,6} u Chanovic na Horažďovicku. Hynkův otec, újezdský domkář Josef Mentl, byl synem chanovického domkáře Vojtěcha Mentla a Anny, rozené Netušilové z Chanovic; Hynkova matka Kateřina byla dcerou velkoborského podruha Jana Němce a Kateřiny, rozené Šimonkové ze Svěradic.⁶

Stanislav

Na klopotné cestě k oltáři museli Hynek a těhotná nezletilá Valburga po trojím prohlášení při vojenských farních službách Božích v Praze (28. 10., 1. 11. a 4. 11. 1894) získat prominutí II. a III. prohlášení postupně od okresního hejtmanství v Kutné Hoře (9. 11. 1894), od okresního hejtmanství v Chotěboři (12. 11. 1894) a od Nejdůstojnější biskupské konzistoře v Hradci Králové (20. 11. 1894), než byli 25. 11. 1894 ve velkolosenickém farním kostele sv. Jakuba Většího „prohlášení jedenkrát za tříkráte“ a 27. 11. 1894 nejprve výměnkář z Malé Losenice č. 7 Jan Luncar před zraky rolníka Josefa Luncara z téhož domu a rolníka Josefa Řezníčka z Polničky v matrice podepsal, že „nezletilé dceři své, nevěstě, dává u přítomnosti svědkův svatebních k tomuto snatku své otcovské povolení“, a teprve potom byli farářem



Obr. 1 – Prof. MUDr. Stanislav Mentl druhý den po jmenování ministrem a několik hodin před vyhlášením všeobecné mobilizace



Obr. 2 – Prof. MUDr. Václav Libenský, ordinář poliklinického oddělení pro choroby srdeční a röntgenologii (od roku 1920), nadto přednosta celé polikliniky (od roku 1923) a předseda Čs. kardiologické společnosti (od roku 1929)

Janem Holíkem konečně oddání.³ Jenže synek Stanislav tak dlouho čekat nemohl: mezi kutnohorským a chotěbořským prominutím tu vleklou úřední mašinerii předběhl a narodil se v Malé Losenici 10. 11. 1894¹ – v den svatby rodičů byl tedy už dva a půl týdne stár. Šestnáct měsíců nato (16. 3. 1896) mu v domě č. 63 v otcově působišti Ratajích přibyla sestra Anna (zemřela pak v Brně 10. 2. 1950).⁴

Gymnazista v Kolíně, medik v Praze, voják na Slovensku

14. 7.⁷ 1913^{7,8} složil Stanislav maturitu na gymnáziu v Kolíně,^{1,7,8} načež se vydal studovat do Prahy a celá rodina ho následovala tam – přesněji do Vršovic (jež se součástí Prahy stanou až o devět let později). Hynek Mentl, armádnímu rotmistrovu hodností rovný c. k. četnický strážmistr, toho času už ve výslužbě,^{1,5} je v policejní přihlášce z 29. 11. 1913 se ženou i oběma dětmi zapsán na adrese Vršovice č. p. 605.⁵

Za studií na Lékařské fakultě české Karlo-Ferdinandovy univerzity v Praze pracoval Stanislav na infekčním a interním oddělení i na prosektuře České dětské nemocnice.⁷ Dne 6. července 1916 vykonal 1. rigorózní zkoušku.¹ Ve zdařilých ilustracích pohříchu nikdy nevydaného atlasu připravovaného profesorem patologické anatomie a všeobecné a pokusné patologie Rudolfem Kimlou (1866–1950) projevil výrazné kreslířské vlohy.⁹ Několik let¹⁰ působil po kolegovi Bohumilu Prusíkovi (1886–1964) a před kolegou Ladislavem Borovanským (1897–1971) jako knihovník spolku mediků.^{9,10}

Na samém prahu republiky v listopadu 1918 vstoupil student Mentl dobrovolně do československé armády obsazující Slovensko a tam v hodnosti zdravotního poručíka sloužil v 6. železniční setnině do 30. 6. 1919.¹¹ Ve dnech 13. 1. a 9. 3. 1920 vykonal 2. a 3. rigorózní zkoušku.¹ Vo-

jenskou lékařskou službu měl nastoupit i po promoci; jako demonstrátor Ústavu pro všeobecnou a pokusnou patologii české univerzity však 25. 2. 1920 požádal o zproštění služby a přednosta ústavu prof. Kimla žádost spolupodepsal. V dokumentu je zaznamenána adresa Mentlova bydliště Slovenská 1726/27 na Královských Vinohradech,¹¹ tehdy mladém satelitním velkoměstě, až do roku 1922 mimopražském stejně jako Vršovice.

Dne 20. 3. 1920, měsíc po přijetí „lex Mareš“ (zákona č. 135/1920 Sb., jenž z názvu České univerzity Karlo-Ferdinandovy vypustil jméno jejího obnovitele Ferdinanda III.), byl Stanislav Mentl promován (MUDr.) bakteriologem, objevitelem antibiotika pyocyaninu prof. Ivanem Honlem (1866–1936).¹

Asistent univerzitní polikliniky

Výnosem ministerstva školství a národní osvěty (MŠaNO) z 29. 5. 1920¹¹ byl doktor Mentl jmenován asistentem Polikliniky University Karlovy,^{7,12} krátce předtím otevřené v secesním nájemním domě U Kheilů v Myslíkově ulici 208/7 na pražském Novém Městě,¹³ řízené zpočátku internistou prof. Janem Hnátkem (1865–1923) a po jeho smrti internistou prof. Václavem Libenským (1877–1938, obr. 2),¹⁴ jenž tu přitom už od 29. 3. 1920 působil také jako ordinář poliklinického oddělení pro choroby srdeční a röntgenologii.⁷ Pod vlivem tohoto průkopníka české kardiologie^{12,15} zaměřoval asistent jeho oddělení Mentl své studium vnitřních nemocí¹² především na rentgenologické, farmakologické, klinickodiagnostické a sociálnělékařské otázky kardiologie, přičemž ve vnitřním lékařství se zdokamoval současně i na Pelnářově II. lékařské klinice a své vzdělání v experimentální patologii dále prohluboval v ústavu profesora Kimly.¹⁰ Roku 1921⁷ podnikl studijní cestu do Vídně.^{7,8}



Hlavní redaktor Praktického lékaře

Po raných pracích o terapeutickém užití Röntgenova záření (Léčení vnitřních chorob paprsky Röntgenovými: souborný referát. Prakt Lek 1921;1(5):75–76) publikoval 1. 4. 1922 svou kardiologickou prvotinu, v níž zpracoval poznatky o důsledcích pandemie španělské chřipky v letech 1918 a 1919 (Srdce po chřipce. Cas Lek Ces 1922;61(13):278–280,306–308,326–329,352–355). Téhož roku se oženil; 18. 7. 1922 MŠaNO „svoluje, aby asistent tamního poliklinického ústavu Dr. Mentl ponechán byl na svém místě, třebaže uzavřel sňatek manželský“.¹¹

Od prvních let zaujímá kardiologická tematika v jeho literární produkci přední místo (O změnách polohy a velikosti levé předsíně srdeční v průběhu zúžení levého ústí žilního. Cas Lek Ces 1924;63(17):653–663. – Příspěvek k diferenciální diagnostice Flintova příznaku. Cas Lek Ces 1925;64(11–14):405–409,456–459,506–509,532–538. – Kombinace chlopenních vad mezi ústím mitrálním a aortálním v nálezech skiaskopických. Cas Lek Ces 1926;65(8,9):277–284,342–351. – O významu dědičnosti pro vznik a průběh nemocí srdce a cév. Prakt Lek 1926;6(12):687–692). Od 1. čísla 5. ročníku (1925) byl hlavním redaktorem Praktického lékaře, časopisu pro další vzdělávání lékařů.

Odborný lékař pro choroby vnitřní v Praze XII

Profesor Libenský tehdy v adaptovaném poděbradském hotelu U krále Jiřího jako přednosta od roku 1924 budoval a 26. 4. 1926 otevřel⁷ Vyšetřovací a léčebný ústav,^{7,16} jímž založil proslulost tamních lázní (dodnes potvrzovanou sloganem „Na srdce jsou Poděbrady“). A právě téhož dne měla doktoru Mentlovi na univerzitní poliklinice skončit asistentura, on však už 19. 1. 1926 požádal o její prodloužení a profesor Libenský k žádosti připojil svou přímluvu.¹¹ Téhož roku⁷ se Mentl přestěhoval do vinohradské Mánesovy 1643/92¹¹ a jako odborný lékař pro choroby vnitřní zahájil soukromou praxi (bude ji smět provozovat jen do roku 1951) v Praze XII,¹¹ což bylo římské číslo pro celé Královské Vinohrady. Roku 1926 publikoval ve francouzštině článek o účinku mikrobiálních toxinů na oddělené srdce (L'action des toxines microbiennes sur le coeur isolé. C Rend Soc Biol Paris 1926), v Amsterdamu na III. mezinárodním kongresu věnovaném první pomoci a záchranářství přednášel francouzsky o prevenci fatálních zdravotních následků sportování (La prévention des suites funestes pour la santé entraînées par le sport. III. Congrès international de premier secours et de sauvetage. Amsterdam 1926) a stal se aktivním účastníkem pravidelných sjezdů francouzských internistů.¹⁰

Docent

V zahraničí pak studoval vliv bakteriotoxinů (zejména difterotoxinu) na srdce teplokrevných a reaktivitu intoxikovaných srdcí na kardiotonika; příslušnou techniku si osvojil v bruselské laboratoři jejího vynálezce Petera deMoora. Za půlročního pobytu v Paříži mu byli mentory průkopník imunologie a experimentální patologie Georges Henri Roger (1860–1946), objevitel pravé polycytemie Louis Henri Vaquez (1860–1936), autor prvního klinického popisu infarktu myokardu u živé osoby Camille Lian (1882–1969) i pracovníci Pasteurova ústavu.¹⁰ Plodem tohoto studia je

habilitační práce (O příčinách poruch krevního oběhu při infekčních chorobách. I. O vlivu bakteriálních toxinů na činnost myokardu. O podstatě smrti srdeční v počátečním období difterie. II. O změnách reaktivity myokardu na kardiotonika vlivem předchozího účinku toxických bouillonů bakteriálních. Sb Lek 1928). Poté Mentl pronesl a 5. 7. 1928 publikoval habilitační přednášku (Cena pulsave pro skiaskopické posuzování srdce a cév. Prakt Lek 1928;8(13):449–451), 10. 9.⁷ 1928 byl pak habilitován pro patologii a terapii nemocí vnitřních.^{7,8,12}

Zakládající člen Československé kardiologické společnosti

Především zásluhou přednosta pražské polikliniky a prvního profesora kardiologie na Univerzitě Karlově (1926) Václava Libenského¹⁷ byla koncem roku 1929 založena Československá kardiologická společnost (ČKS),^{17–20} po americké (1924) a německé (1927) 3. na světě a 2. v Evropě.¹⁷ Na ustavující valné hromadě 13. 12. 1929^{18,19} v posluchárně univerzitní polikliniky přijalo 54 členů¹⁹ včetně docenta Mentla^{18,19} tištěné stanovby ČKS. Předseda přípravného výboru, pediatr prof. Matěj Pešina (1861–1943), přednesl pak motivy založení ČKS, prof. Libenský představil její program, děkan prof. Ondřej Schrutz (1865–1932) připomněl kardiologickou tradici Maixnerovy a Thomayerovy polikliniky a zdůraznil potřebu vývoje specializace se zřetelem k praktické medicíně. Při závěrečné volbě výboru ČKS se skrutátory prof. Eislem, doc. Hübschmannem a as. Karáskem uspěla celá Pešinovým přípravným výborem navržená kandidátka¹⁹ (předseda: prof. Libenský; místopředsedové: prof. Hynek, prof. Hanák, prof. Bouček; členové výboru: prof. Mladějovský, prof. Jerie, prof. Jirásek, prof. Velich, doc. Václav Jedlička, doc. Weber, doc. Mentl, prim. Řehoř, as. Brumlík; náhradníci: pplk. Hromádka, as. Janoušek, as. Jaroslav Procházka; revizoři: dr. Vondrovic, dr. Štandl). Spolu s ostatními kandidáty se tedy členem výboru ČKS^{18,19} stal i Stanislav Mentl;¹⁸ byl zvolen zapisovatelem.^{17,21,22} O 15 let později konstatoval prof. Klement Weber (1890–1971), že ČKS v Mentlovi „našla pracovníka nejen vynikající kardiologické úrovně vědecké, ale i mimořádné způsobilosti organizační, a nad to pracovníka, který si pro svou činnost v Kardiologické společnosti přinesl zcela ujasněnou představu o tom, co tato Společnost má a může vykonat i po stránce výchovné a po stránce sociálně zdravotní – a také, jak to může vykonat“.²³

Sjezdový tajemník a mimořádný profesor

Od roku 1931 bydlel docent Mentl na vinohradské adrese U Riegrových sadů (dnešní Chopinova) 1533/2.^{11,24} V Poděbradech byl tehdy Hyrossův zámek z iniciativy profesora Libenského přeměněn v Nový vyšetřovací a léčebný ústav a ten otevřen roku 1932.¹⁶

Dne 5. 7. 1932 oznámili profesori Libenský a Kristián Hynek (1879–1960) v Praktickém lékaři, že „na letnici“ (tedy 4.–5. 6.) 1933 uspořádá ČKS v Praze kardiologický sjezd se zajištěnou aktivní účastí domácích pracovníků i zvaných hostů z ciziny, jehož jediným tématem bude fyziologie a patologie myokardu; závěrem sdělili: „Přihlášky přijímá a dotazy zodpoví sjezdový tajemník doc. dr. S.

Mentl. ²⁵ Jak ten potom (častěji titulován jako „generální sekretář“ ^{7,10,15}) o zdar historicky prvního mezinárodního kardiologického kongresu ¹⁷ pečoval, svědčí kolega Karel Svoboda: „Neobyčejný úspěch tohoto sjezdu byl především ovocem jeho práce...“ Mentl si podle zmíněného pamětníka získal „jak svou vědeckou účastí, tak organizací a společenskou úrovní sjezdu mimořádných zásluh o dobré jméno české kardiologie“. ¹⁰

Dne 31. 10. ⁷ 1933 byl jmenován nehonorenovaným mimořádným profesorem patologie a terapie nemocí vnitřních ^{7,8} na I. lékařské klinice. ⁷ S českými kolegy publikoval ve francouzštině práci o významu cholesterolu pro účinek vápníku na myokard (Importance du cholestérol pour l'action du calcium sur le muscle cardiaque. Arch Internat Physiol 1934;40(2):158–172, s F. Karáskem a V. Krutou). Žák Libenského se ovšem věnoval také lázeňské tematice (Vliv lázeňské léčby na celkový stav organismu, jeho profylaksi a rekonvalescenční stavy: lázeňská léčba nemocí žláz s vnitřní sekrecí. Praha: [s.n.], 1935:11).

Zakladatel vinohradské kardiologie

Z podnětu ředitelství podniku Státní lázně bylo v dubnu ^{26,27} 1935 ^{26–28} při interně ^{26,27} vinohradské nemocnice ^{26–28} v pavilonu D ²⁸ zřízeno lůžkové srdeční oddělení ^{7,8,12,15,28} – první v Československu ^{15,21,22} – a zaměřeno na evidenci pacientů státních lázní, zpracovávání vědeckého materiálu z provozu lázní a výchovu lázeňských lékařů. ^{26,27} Na skrovně zařízené oddělení s nízkým počtem lůžek, ¹⁵ v diagnostice omezené na fyzikální vyšetření, rtg hrudníku a primitivní EKG, ve farmakoterapii pak na pouhou desítku léků a jejich kombinací ²⁷ byl jako přednosta povolán nep placený mimořádný profesor Stanislav Mentl. ^{7,8,10,12,15} Živen výnosnou soukromou praxí působil tu bezplatně celých deset let (1935–1945) až do nedobrovolného odchodu. ^{21,22} Od počátku dbal o udržení pracoviště „na klinické výši“ a nadto pečoval o kardiologické vzdělávání subalterních lékařů ostatních oddělení nemocnice „diskusními schůzkami s demonstrací případů, soubornými přehledy jednotlivých kapitol z terapie, elektrodiagnostiky, klinické diagnostiky a nauky konstituční“. ¹⁰ On i jeho asistent Všeticka prosluli laskavým přístupem ke každému pacientovi. ¹⁷ K tlumení vegetativního systému při funkčních obtížích většiny kardiaků „začínal profesor Stanislav Mentl každý recept předpisem malé dávky luminalu a výtažku rulíku“, k nimž do magistraliter připravovaných prášků přidával další léky podle potřeby. ¹⁷ Tyto tzv. Mentlovy prášky ²⁸ zůstaly na farmakoterapeutickém repertoáru vinohradského srdečního oddělení i po jeho vyhazování z nemocnice a velmi se osvědčily v dobách nedostatku antianginóz v 70. letech. ²⁸

Biotypolog

Pojetí člověka ve zdraví i nemoci jako nedílného celku všech funkcí přivedlo Mentla ke studiu lidské konstituce, již později definoval jako „soubor všech trvalých vlastností jedince, tělesných i duševních, vrozených i získaných,“ a k vedení semestrálního kursu (Význam konstituční dispozice pro vznik a léčení vnitřních chorob) s publikovanou úvodní přednáškou (Nauka o konstituci a její cena

pro lékaře v praxi. Prakt Lek 1934;14(20):545–548). Mentl se přičinil o uspořádání prvního lékařského sjezdu věnovaného výhradně lidské konstituci (14. a 15. 11. 1936 ve Zlíně) a v jeho závěru navrhl založení České společnosti biotypologické (ČSB), pro členství v níž mezitím získal lékařské, pedagogické a další pracovníky i kontakty s předáky pařížské Sociétés de Biotypologie. Na ustavující valné hromadě 27. dubna 1937 funkci předsedy nepřijal; byl pak zvolen místopředsedou ČSB. ²⁹

Ministr

Za soumraku 1. republiky dospěl život profesora Stanislava Mentla do poloviny a jeho dráha dosáhla společenského vrcholu necelými dvěma týdny (22. 9.–10. 10. 1938) ve funkci ministra veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy v 1. vládě generála Jana Syrového (1888–1970), jež 23. 9. vyhlásila všeobecnou mobilizaci, 30. 9. přes výhrady ministrů Bukovského, Zenkla a Mentla přijala bez hlasování mnichovskou dohodu Hitlera, Mussoliniho, Chamberlaina a Daladier a čtyři dny nato jako poslední vláda 1. republiky padla. 10. 12. 1938 zemřel profesor Libenský; po něm pak profesor Mentl ke své dosavadní práci na Vinohradech navíc převzal vedení srdečních lázní v Poděbradech a nástupcem Libenského se stal i jako přednosta srdečního a rentgenologického oddělení české polikliniky. ¹⁰

Epilog

Druhý poločas života přinesl profesorovi Mentlovi, bydlícímu tehdy v Londýnské 609/50, nejprve další vrchol kariéry – funkci předsedy České kardiologické společnosti (1942–1946). ²² Pak ale na něho čekal už jen sestup a pád – zbavení míst přednosty v nemocnici, na univerzitní poliklinice i v lázních, odnětí venia legendi a zbavení profesury ³⁰ i soukromé praxe... Naštěstí v ambulantním terénu ONP i OÚNZ byl důchodce kardiolog Mentl vždy vítán, a tak tam sloužil až do svých 76 let. ⁷ Za jakobínské dílo akčního výboru v „očistě lékařské fakulty Karlovy university v Praze od reakčních živlů“ ³⁰ se však polistopadová rehabilitační komise stihla omluvit už jen jeho vdově. ²²

MUDr. Pavel Čech,
Kabinet dějin lékařství, 3. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy, Praha, e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

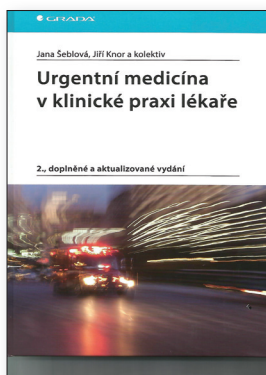
Literatura

1. Archiv Univerzity Karlovy, fond Matriky Univerzity Karlovy, inventární číslo 4, Matrika doktorů české Karlo-Ferdinandovy university / Univerzity Karlovy, IV:1731.
2. Moravský zemský archiv v Brně, Kniha narozených v Malé Losenici r. 1875, okr. hejtmanství Polná, kraj Čáslavský, XX:100.
3. Moravský zemský archiv v Brně, Kniha oddaných z Malé Losenice roku 1894, okres. hejtmanství Chotěboř, kraj Čáslavský, XXIV:49.
4. Státní oblastní archiv v Praze, Matrika narozených a pokřtěných, Rataje nad Sázavou 20, N 1891–1905:314.
5. Národní archiv, Policejní ředitelství I, konškrípce, kart.388, obr.168.
6. Státní oblastní archiv v Plzni, Matrica Baptizatorum ecclesiae parochialis Chanovicensis, Tom IV., ab anno Domini 1847–1870:46.
7. Biografický slovník pražské lékařské fakulty. Díl 2. L–Ž. Praha: Univerzita Karlova, 1993:148, 171–172.
8. Koutník B, ed. Československo – biografie, sv. 2. I–Ř, série 20. Praha: Státní tiskárna, 1939:nečísl.



9. B. Š. Prof Dr Stanislav Mentl padesátníkem. *Prakt Lek* 1944;24:415–416.
10. Svoboda K. Stanislav Mentl padesátníkem. *Cas Lek Ces* 1944;83:1361–1362.
11. Archiv Univerzity Karlovy, osobní spis č. 800, MUDr. Stanislav Mentl.
12. hs. Mentl Stanislav MUDr. In: Ottův slovník naučný nové doby: dodatky k Velikému Ottovu slovníku naučnému IV/1: Majonéza–Odžakov. Praha: J. Otto, 1936:185.
13. Baťková R, ed. Umělecké památky Prahy: Nové Město, Vyšehrad. Praha: Academia, 1998:254–255.
14. Svobodný P. Lékařská fakulta 1918–1945. In: Havránek J, Pousta Z, eds. Dějiny Univerzity Karlovy IV. Praha: Univerzita Karlova – Karolinum, 1998:115.
15. Všeticka Č. Věstník českých lékařů 1944;56:631–632.
16. Hrabětová J. Poděbrady – město mého srdce III. Obrázky z kulturních dějin. Praha: Nakladatelství Ostrov, 2013:223.
17. Fejfar Z. Předchůdci dnešní kardiologie. In: Fejfar Z. et al. Česká kardiologie a kardiologové. Črty z historie. Praha: Galén, 2001:21–38.
18. Ustavení Československé kardiologické společnosti. *Prakt Lek* 1929;9:893.
19. Ustavující valná hromada Československé kardiologické společnosti v Praze. *Cas Lek Ces* 1930;69:34.
20. Aschermann M, Widimský J. 80. výročí založení Československé a České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2009;51:664–669.
21. Fejfar Z. Stanislav Mentl (1894–1981). *Sb Lek* 1994;95:253–260.
22. Fejfar Z. Prof. MUDr. Stanislav Mentl – spoluzakladatel Československé kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 1994;36:K123–K127.
23. Weber K. Profesor Mentl a Česká kardiologická společnost. *Cas Lek Ces* 1944;83:1362–1364.
24. Adresář hlav. města Prahy. Praha: Státní tiskárna, 1936:203.
25. Zprávy: Československá kardiologická společnost... *Prakt Lek* 1932;12:400.
26. Národní archiv, fondy ministerstva zdravotnictví 1918–1938, V/9/198, kart. 640.
27. Niklíček L, Manová I. Z dějin Vinohradské nemocnice v období kapitalismu. *Československé zdravotnictví* 1977;25:326–333,464–472.
28. Málková J, Straka Z, Gregor P, et al. 75 let kardiologie na Královských Vinohradech. *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1):7–11.
29. Krajník B. Prof. dr. Stanislav Mentl a Česká společnost biotypologická. *Cas Lek Ces* 1944;83:1364.
30. Anonym. Očista lékařské fakulty Karlovy university v Praze od reakčních živlů. *Věstník československých lékařů* 1948;60:537–538.

Zpráva o knize



Jana Šeblová, Jiří Knor a kolektiv: Urgentní medicína v klinické praxi lékaře

Praha, Grada Publishing, a.s., 2018, 479 s.

Vydání druhé, doplněné a aktualizované,

formát 260 × 175 mm, barevný výtisk, tvrdá vazba.

ISBN 978-80-271-2145-8 (pdf), ISBN 978-80-271-0596-0 (print).

Cena: 740 Kč.

O tomto titulu referuji již podruhé. Poprvé kniha vyšla v roce 2013 (zpráva v *Cor et Vasa* 2015;57:379). Byla úspěšná, a tak byla brzy rozebrána. Po pěti letech vychází druhé vydání. V něm došlo k některým významnějším změnám: zvýšil se počet stran ze 400 na 479, počet kapitol z 15 na 18, autorů je 14 oproti 13, zvýšil se počet tabulek i obrázků. Odborný text byl doplněn a aktualizován.

Jak vypadá obsah knihy? Kapitoly jsou řazeny v tomto pořadí: 1. Urgentní medicína jako svébytná lékařská specializace (12 s.), 2. Operační řízení zdravotnické záchranné služby (17 s.), 3. Patofyziologie kritických stavů – šok, srdeční zástava (29 s.), 4. Monitorování v urgentní medicíně (27 s.), 5. Farmakoterapie urgentních stavů (14 s.), 6. Neodkladná resuscitace (45 s.), 7. Dechová nedostatečnost v urgentní medicíně (22 s.), 8. Poruchy vědomí a křeče (bezvědomí, kolapsy, synkopy, deliria, křečové stavy) (20 s.), 9. Závažný úraz (28 s.), 10. Akutní cévní mozkové příhody (19 s.), 11. Kardiologická problematika v urgentní medicíně (48 s.), 12. Gynekologická a porodnická problematika v urgentní medicíně (46 s.), 13. Akutní stavy u dětí (26 s.), 14. Intoxikace v urgentní medicíně (24 s.), 15. Psychosociální urgency (19 s.), 16. Geriatrická problematika v urgentní medicíně (24 s.), 17. Problematika závažných infekcí v urgentní medicíně (10 s.). Poslední, 18. kapitolou jsou Rizika urgentní medicíny, právní pasti (8 s.). Následuje seznam zkratk (6 s.), dvousloupcový rejstřík (10 s.) a český a anglický závěr (1 + 1 s.). Text je doplněn 68 tabulkami a ilustrován 130 černobílými a barevnými

obrázky. Část z nich je na vložené barevné příloze mezi stránkami 192–193. Literatura je uváděna za každou kapitolou, někdy dosti rozsáhlá a ne vždy aktuální.

Některé kapitoly byly přejaty z prvního vydání beze změn, přibýly kapitoly 6, 16 a 17. Oživením odborného textu je i 34 kazuistik (v prvním vydání 27), odlišných od textu barevným podkladem.

Obsahově bylo avizované téma vyčerpáno. Jednotlivé kapitoly jsou rozsahově proporcionální, text je srozumitelný, i když někde zachází do značných podrobností. Také styl češtiny se u různých autorů poněkud liší.

Nakladatelství Grada Publishing vypravilo tuto knihu ve velmi dobré kvalitě.

Komu knihu doporučit?

Lékařům všech specializací, kteří se setkávají s nemocnými v urgentních stavech. Kniha by také měla být k dispozici na příjmových ambulancích všech klinických pracovišť, aby se službu mající lékař mohl ujistit, že učinil vše potřebné. A na otázku, zda si má tuto knihu koupit ambulantní lékař, mohu – tak jak píše v předmluvě prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D. – s klidným svědomím odpovědět, že lepší knihu k dané problematice u nás nenajde.

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



VIRTUÁLNÍ

XXIX.

VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI

9.-21. května 2021



Registrace a aktuální informace na

www.cksonline.cz