



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 63 • Číslo | Number 6 • Prosinec | December 2021

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

Cor et Vasa

Vhodné indikace k provedení CT srdce: odborné stanovisko Sekce výpočetní tomografie srdce České asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod ČKS

Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen, 2021: konsenzuální dokument ESC

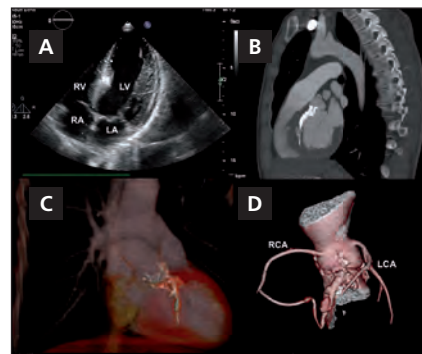
TIMI score and MPVLR combination in patients with ACS

COVID-19 patients with hypertension

Akútna pľúcna embólia

Systemic analysis of diagnostic performance and agreement between FFR and QFR

Validované algoritmy využívající vysoce senzitivní metodu stanovení srdečního troponinu k časné diagnostice AIM



Interventricular septum calcification, transthoracic echocardiography, and computed tomography angiography with 3D reconstruction, images. (Bezák B, Artemiou P, Grebáč J, Kocan D, Hulman M. Extensive calcification of the interventricular septum with caseous cavity deriving from stenotic aortic valve. *Obrazy v kardiologii*, str. 743)

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 prosím 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 inzercí.

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

Vychází 6x ročně (+ suplementum)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 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 Čechoslovaca, 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 , Trinec, 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 Cifková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetrovec , Richmond, Virginia, USA
Peter Kearney , Cork, Ireland	Jan Vojáček , Hradec Králové, Czech Republic
Miran Kenda , Ljubljana, Slovenia	Franz Weidinger , Vienna, Austria
Robert Gabor Kiss , Budapest, Hungary	Stephen Wheatcroft , Leeds, UK
Anoine 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 6

Původní sdělení | Original research articles

- Coronary ostial assessment of myeloperoxidase level correlated to severity of coronary artery disease
N. Hassanin Hanboly, Y. Kamel Gaber Baghdady, M. Helmy Aly Ahmed, A. Abdelaziz Hashad 646
- Prognostic value of the combination of TIMI risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with acute coronary syndrome
E. Yilmaz, E. Aydin 652
- Comparison of left ventricular deformity and twist parameters during Speckle Tracking with Philips iE33 and Affiniti 70 scanners
D. A. Shvets, S. V. Povetkin 661
- Prognostic implication of uncontrolled hypertension in hospitalized patients with COVID-19
İ. H. Özdemir, B. Özek, M. B. Özen, R. Gündüz, N. Çetin 668
- Akútna pľúcna embólia
M. Belicová, D. Prídavková, V. Jankovičová, M. Krajčík, M. Mokáň 675
- Systemic analysis of diagnostic performance and agreement between fractional flow reserve and quantitative flow ratio
M. Barauskas, G. Žiubrytė, G. Barauskienė, R. Unikaitė, N. Jodka, R. Unikas 683
- Predictive value of Selvester QRS score for severity of coronary artery disease in ST-segment elevation myocardial infarction
C. Türkoğlu, Ö. Genç, T. Şeker, İ. H. Kurt 689

Přehledové články | Review articles

- Association of anatomical defects of the inferior vena cava and gonadal veins with pelvic varicose veins
A. A. Akulova, A. I. Sidiki, A. G. Faibushevich, Z. K. Shugushev, D. A. Maximkin, N. A. Talov, O. V. Taranenko, G. I. Veretnic 697
- Přehled a použití validovaných algoritmů využívajících vysoce senzitivní metodu stanovení srdečního troponinu k časné diagnostice akutního infarktu myokardu
V. Jakubo, T. Ondrůš, M. Beňovská, M. Doleček, A. Křivanová, H. Šimáčková, T. Zatočil, P. Kala, J. Pařenica, P. Lokaj 703

Kazuistiky | Case reports

- Left main bronchus compression by aneurysm and kinking of the descending aorta
A. Slautin, V. Mikulenk, J. Hlubocký, J. Lindner 710
- Chronic heart failure and hypotensive effects of sacubitril/valsartan. A clinical case
C. Morabito, M. G. De Fazio, F. Parisi, E. Demurtas, L. Orlando, M. Scarano 715

Karcinoidové srdeční onemocnění u pacientky s primárním ovariálním karcinoidem E. Kapsová, J. Václavík, T. Veiser, P. Delongová	720
Triple oral combination therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and recurrent vessel dissection of inoperable pulmonary artery aneurysm M. Vatrano, L. Orlando, F. Cassadonte, P. Di Micco, V. A. Ciconte, V. Russo, E. Imbalzano	726
The importance of differentiating types of myxoma: a case report T. W. Soetisna, L. Namretta, E. S. Tirta, M. M. S. P. Catura, B. Ronidipta, A. Tjubandi	733
Karboxymaltóza železa – slibná molekula v léčbě deficitu železa u pacientů se srdečním selháním M. Bakošová, J. Krejčí, L. Špinarová.	737

Obrazy v kardiologii | Images in cardiology

Dilated right cardiac chamber delusion solved by cardiovascular magnetic resonance C. Costa, R. Pinto, T. Pinho, A. Carvalho, C. Cruz, A. Madureira, F. Macedo	741
Extensive calcification of the interventricular septum with caseous cavity deriving from stenotic aortic valve B. Bezák, P. Artemiou, J. Grebáč, D. Kocan, M. Hulman	743

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Vhodné indikace k provedení výpočetní tomografie (CT) srdce: odborné stanovisko Sekce výpočetní tomografie srdce České asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod České kardiologické společnosti P. Kuchynka, T. Adla, J. Baxa, D. Zemánek, M. Kamínek, H. Línková, R. Kočková.	745
---	-----

Konsenzuální dokument ESC | ESC consensus paper

Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen v roce 2021: konsenzuální dokument Pracovní skupiny ESC pro onemocnění aorty a periferních tepen, Pracovní skupiny ESC pro trombózu a Pracovní skupiny ESC pro kardiovaskulární farmakoterapii. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností a Českou angiologickou společností ČLS JEP M. Tábořský, A. Linhart, D. Karetová, T. Skála, Z. Moťovská, M. Köcher, P. Štádl	748
---	-----

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC – vzor poctivého lékaře a skvělého vědce P. Widimský	761
Pan profesor MUDr. Pavel Gregor, DrSc., slaví životní výročí M. Aschermann	762

Zpráva o knize

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Ondřej Ludka a kolektiv: Léčba kardiovaskulárních onemocnění J. Petrášek.	763
---	-----

Abstrakta odborných akcí

XIX. konference České asociace akutní kardiologie	764
Seznam inzerentů	772

Na obálce tohoto čísla:

Interventricular septum calcification, transthoracic echocardiography, and computed tomography angiography with 3D reconstruction, images. (Bezák B, Artemiou P, Grebáč J, Kocan D, Hulman M. Extensive calcification of the interventricular septum with caseous cavity deriving from stenotic aortic valve. *Obrazy v kardiologii*, str. 743)

Coronary ostial assessment of myeloperoxidase level correlated to severity of coronary artery disease

Noha Hassanin Hanboly^a, Yasser Kamel Gaber Baghdady^a,
Mohammed Helmy Aly Ahmed^b, Assem Abdelaziz Hashad^a

^a Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

^b Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 8. 12. 2020

Accepted: 7. 2. 2021

Available online: 11. 8. 2021

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Myeloperoxidáza

Skórovací systém Gensini

Vzorky krve z koronárních tepen

SOUHRN

Kontext: Myeloperoxidáza se účastní proaterogenních biologických aktivit souvisejících s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění včetně vzniku, postupu a akutních komplikací procesu aterosklerózy.

Cíl studie: Naším cílem bylo zjistit vztah mezi hodnotami myeloperoxidázy (MPO) v ústí koronárních tepen a závažností ischemické choroby srdeční (ICHS).

Metody: Populace našich pacientů byla rozdělena do dvou skupin, A a B. Do skupiny A bylo zařazeno 43 pacientů s infarktem myokardu bez elevací úseku ST (non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI), u nichž bylo provedeno koronarografické vyšetření. Skupina B zahrnovala 43 pacientů bez ICHS prokázané zátěžovým EKG nebo zátěžovým vyšetřením perfuze s thalliem. Hodnoty MPO se stanovovaly ze vzorků krve odebrané z ústí koronárních tepen v skupině s ICHS a vzorků periferní krve u obou skupin. Závažnost ICHS se hodnotila pomocí skórovacích systémů Gensini a CASS.

Výsledky: Mezi oběma skupinami byl nalezen významný rozdíl v hodnotách MPO ($p = 0,002$). Při použití obou skórovacích systémů hodnoty MPO v séru korelovaly se závažností ICHS (Gensini; $p = 0,002$ a CASS; $p = 0,05$). Ve skupině s ICHS korelovaly hodnoty MPO ve vzorcích periferní krve i ve vzorcích odebraných z ústí koronárních tepen.

Závěry: Hodnoty MPO v séru korelovaly se závažností ischemické choroby srdeční. Hodnoty MPO v periferní krvi odrážely hodnoty MPO naměřené v krvi odebrané z ústí koronárních tepen. Koronární ostium je jednoduché, přístupné a spolehlivé místo pro odběr vzorků krve z koronárních tepen.

© 2021, ČKS

ABSTRACT

Background: Myeloperoxidase participates in proatherogenic biological activities related to the evolution of cardiovascular disease including initiation, propagation, and acute complications of atherosclerotic process.

Aim of study: We aimed to identify the relationship between myeloperoxidase (MPO) level at the ostium of coronary arteries and severity of coronary artery disease (CAD).

Methods: Our study population was divided into two groups: group A and B. Group A included 43 patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) who underwent coronary angiography. Group B included 43 subjects free from CAD as proved by stress ECG or stress thallium study. MPO level was assessed by coronary ostial sampling of CAD group and peripheral venous sampling of both groups. The severity of CAD was studied using the Gensini & CASS scores.

Results: There was a significant difference in MPO level between both groups ($p = 0.002$). Serum MPO was correlated to coronary artery disease as evaluated using Gensini score ($p = 0.002$) & CASS score ($p = 0.05$). Peripheral venous sample of MPO correlated with coronary ostial samples in CAD group.

Conclusions: Serum MPO was correlated to severity of coronary artery disease. The peripheral venous level of MPO reflected the ostial coronary levels of MPO. Coronary ostium is a simple, accessible and reliable site for coronary sampling.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Coronary blood sampling

Gensini score

Myeloperoxidase

Address: Assoc. Prof. Noha Hassanin Hanboly, MD, Cardiovascular Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: Noha.Ali@kasralainy.edu.eg

DOI: 10.33678/cor.2021.022

Introduction

Myeloperoxidase (MPO) participates in proatherogenic biological activities related to the evolution of cardiovascular disease, including initiation, propagation, and acute complications of atherosclerotic process.^{1,2}

Potential mechanisms that may relate to MPO promoting vascular disease include the following: stimulating conversion of low-density lipoprotein (LDL) into an atherogenic form,³ selectively modifying apolipoprotein A-1, and generating dysfunctional high-density lipoprotein (HDL),⁴ promoting endothelial dysfunction, promoting vulnerable plaque,⁵ and promoting myocardial dysfunction and abnormal ventricular remodeling after myocardial infarction.⁶

Thereby, MPO and its inflammatory cascade represent an attractive target for prognostical investigation and therapeutics in atherosclerotic cardiovascular disease (Fig. 1).⁷

Several studies point to the independent effect of MPO levels in the evolution of disease and incidence of events in patients with acute coronary syndrome. However, the additional predictive value of MPO levels in the cardiovascular risk assessment and as a marker of plaque vulnerability, is still not consistent.⁹

It is also possible that MPO is released systemically from other sources reflecting a systemic inflammation state. In order to convincingly explore and appropriately interpret this clinically important issue the source of MPO needs to be determined. This could be suitably done by measuring and comparing intracoronary and systemic values of MPO.¹⁰ Selective catheterization of the coronary circulation may be one approach for blood sampling either

through the coronary sinus (CS) catheterization or the coronary arterial ostium.¹¹ The invasive nature of CS cannulation carries an increased risk from the additional venous access site, transient supraventricular arrhythmias, activation of platelet and thrombin production and failure to achieve a stable catheter position with adequate exclusion of atrial blood.¹²

Emerging evidence seems to suggest that plasma levels from coronary artery ostium can be used to estimate blood indices. This may prove quite attractive in quantifying the 'local' environment, as it can be included in the left-heart catheterization procedure without the need for additional right-sided instrumentation.¹³

The current study aimed to evaluate MPO level in CAD patients and compare coronary ostial with peripheral venous samples of MPO.

Subjects and methods

This is a case-control study (which was approved by the local ethical committee of Cairo University), it included 86 subjects recruited over 3-month duration and they were divided into two groups. Group A included 43 patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) who were admitted to the Cardiovascular department of Cairo University Hospital and underwent coronary angiography. Group B included 43 subjects without CAD proved by stress ECG or stress thallium study. MPO level was assessed by coronary ostial sampling of CAD group and peripheral venous sampling of both groups. The severity of CAD was quantitated using the Gensini & CASS scores.

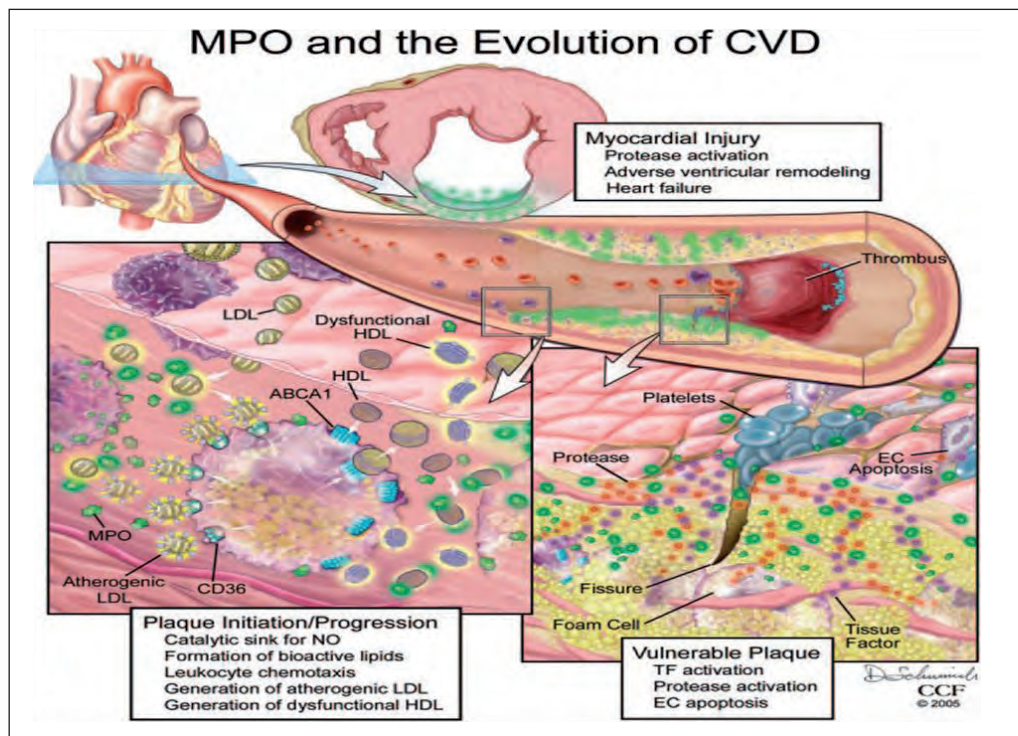


Fig. 1 – Scheme illustrating multiple processes throughout the evolution of atherosclerosis in which MPO is implicated.⁸ EC – endothelial cell; MPO – myeloperoxidase; NO – nitric oxide; TF – tissue factor.

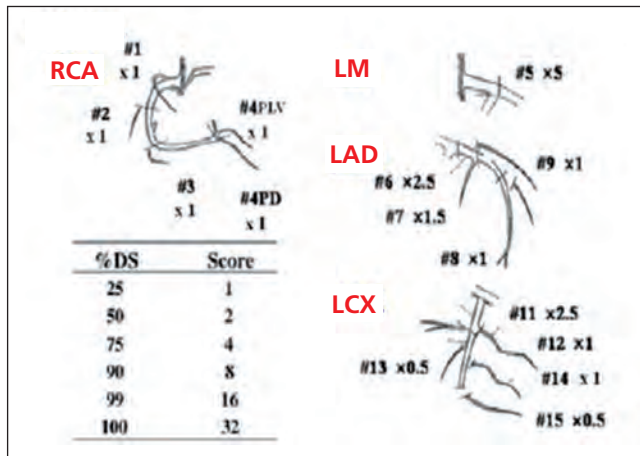


Fig. 2 – Calculation of Gensini score.¹⁶ DS – degree of stenosis; LAD – left anterior descending; LCX – left circumflex; LM – left main; RCA – right coronary artery.

Coronary Artery Surgery Study (CASS) score

This is the number of vessels with significant stenosis (for left main coronary artery 50% or greater and for others 70% or greater reduction in luminal diameter). The score ranged from 0 to 3, depending on the number of vessels involved. Score 0 = no vessel involvement. Score 1 = single vessel involvement. Score 2 = double vessel involvement. Score 3 = triple vessel involvement.¹⁴

Gensini score

The score was computed by assigning a severity score to each coronary stenosis according to the degree of luminal narrowing and its geographic importance (Fig. 2).

Reduction in the lumen diameter, and the appearance of concentric lesions and eccentric plaques were evaluated (0–25%, 25–50%, 50–75%, 75–90%, 90–99%, and 100%, stenosis is scored as, 1, 2, 4, 8, 16, and 32 points, respectively).

Each principal vascular segment was assigned a multiplier in accordance with the functional significance of the myocardial area supplied by that segment: the left main coronary artery $\times 5$; the proximal segment of left anterior descending coronary artery (LAD) $\times 2.5$; the proximal segment of the circumflex artery $\times 2.5$; the mid-segment of the LAD $\times 1.5$; the right coronary artery, the distal segment of the LAD, the posterolateral artery, and the obtuse marginal artery $\times 1$; and others $\times 0.5$.¹⁵

Myeloperoxidase assessment

MPO was measured using a Human Myeloperoxidase Quantikine ELISA Kit. Peripheral venous blood samples were collected from each subject of both groups from the peripheral veins. Coronary arterial blood samples were collected from CAD group as well via Judkins catheter after engaging the left main coronary ostium. All catheters and sheaths were flushed with a small solution of 0.5% heparinized normal saline solution (0.9% sodium chloride).

The positions of the catheters were verified under fluoroscopy and following iodinated contrast injection.

The first 5 mL of aspirated blood was discarded each time prior to assay sampling.

Statistical analysis

Data were coded and entered using the statistical package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 17. Data were summarized using mean and standard deviation, median in quantitative data and using frequency (count) and relative frequency (percentage) for categorical data. Comparisons between quantitative variables were done using the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. 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. *P*-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

The mean age of studied subjects was 47.5 ± 6.2 years (group A 50.0 ± 6.3 yrs and group B 45.0 ± 5.0 yrs). Baseline characteristics and clinical data of the study groups are summarized in Table 1.

Coronary angiography

Group A included 43 patients who underwent coronary angiography. Eighteen patients (41.8%) had a single vessel disease, 10 patients (23.2%) had a two-vessel disease and 15 patients (34.8%) had a three-vessel disease. Gensini score ranged from 7 to 158 with a mean of 56.8 ± 40.7 . Group B included 43 subjects all underwent non-invasive stress test; 30 (69.7%) had exercise treadmill ECG test, and 13 (30.2%) had TC⁹⁹sestamibi myocardial scan. All tests were negative for CAD.

Myeloperoxidase serum level evaluation

Levels were measured from a coronary artery ostial blood sample (MPO-c) in group A and from a peripheral venous blood sample (MPO-p) in both groups. In group A it ranged from 11–125 with a mean 63.7 ± 37.0 mg/dL. In group B it ranged from 3 to 17 with a mean 9.1 ± 3.8 mg/dL.

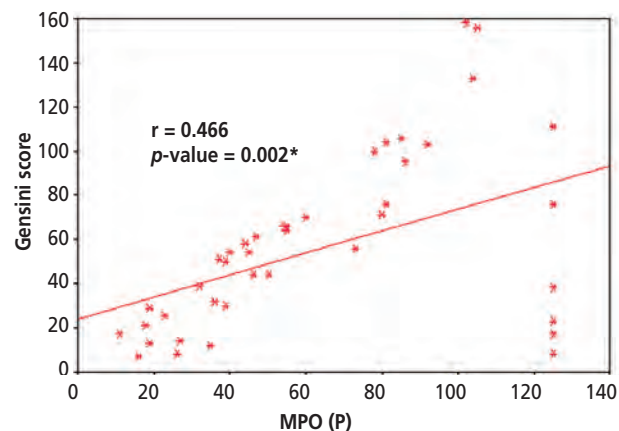


Fig. 3 – Peripheral venous blood sample of myeloperoxidase (MPO) and Gensini score.

Table 1 – Baseline and clinical characteristics of the studied groups

Variable		Group A N = 43	Group B N = 43	Total N = 86	p-value
Age	(Mean±SD)	50.02±6.35	45.02±5.01	47.52±6.22	>0.05
	Range	36–62	36–58	36–62	
Sex	Male	25 (58.14%)	24 (55.82%)	49 (56.98%)	>0.05
	Female	18 (41.86%)	19 (44.18%)	37 (43.02%)	
Diabetic (DM)		24 (55.82%)	10 (23.25%)	34 (39.53%)	<0.05
Hypertensive (HTN)		25 (58.14%)	18 (41.86%)	43 (50%)	>0.05
Smoker		17 (39.53%)	18 (41.86%)	35 (40.70%)	>0.05
Dyslipidemic		22 (51.16%)	17 (39.53%)	39 (45.35%)	>0.05
Family history		14 (32.56%)	9 (20.93%)	23 (26.74%)	<0.05

Table 2 – MPO-p: myeloperoxidase levels in peripheral venous circulation

			Paired differences		Paired Samples Test
	Range	Mean±SD	Mean	SD	p-value
MPO-p	11–125	63.7±37.0	-2.279	2.557	Non significant
MPO-c	12–125	66.0±37.1			

MPO-c – myeloperoxidase levels in coronary arteries.

No statistical differences were found between the measured MPO-p and the MPO-c in group A (Table 2).

Moreover, peripheral and coronary levels of MPO was positively correlated with Gensini score ($p < 0.05$ and $r: 0.45$). Using CASS score, the association between level of MPO, and coronary artery disease severity was borderline significant ($p = 0.05$) (Fig. 3).

Discussion

The current study enrolled 86 patients, group A included 43 angiographically documented CAD patients and group B included 43 subjects proved to be free of CAD. MPO levels were studied in systemic venous circulation in both groups and in coronaries through ostial coronary sampling in group A.

In comparison to multiple trials evaluating the MPO level in patients suffering from stable, acute coronary syndrome¹⁷ and myocardial infarction,¹⁹ our study was applied on NSTEMI patients.

Our results went with the stream of the results of above mentioned and lot of published trials that found an association between CAD and MPO level.^{20–22} However this association (in our study) was prominent using Gensini score for evaluation of CAD severity and was borderline when using CASS score that may be related to small number of studied patients.

Düzgünçiet et al.²⁰ demonstrated the same results. Moreover, he found a positive correlation to coronary calcium scores ($r = 0.433$, $p = 0.017$) as well.

Zhang et al.²¹ found that both the leukocyte and blood MPO levels were significantly higher in patients with CAD than in controls ($p < 0.001$).

Cavusoglu et al.²² found that myeloperoxidase was independently predictive of the presence of multivessel disease (≥ 2 vessels) on coronary angiography.

On the other hand our results showed some differences when compared to other studies.^{23,24} Lukas Kubet et al.²⁴ studied 557 patients with stable CAD who underwent elective coronary angiography and found that MPO levels did not differ significantly between patients with or without CAD. The reason for the differences in results can be attributed to different methodological principles of research and different creation of the test sample as well as the different size of the study population.

A large body of literature has broadly evaluated MPO level through a samples withdrawn from systemic circulation. However, in only a few studies the level of MPO was measured in coronary circulation.

In our study we have withdrawn a peripheral venous as well as coronary samples. Serum level of MPO was correlated to the coronary arterial serum levels and the difference was not statistically significant.

This result is compatible with multiple trials^{25,26} who sampled blood from occluded coronary artery via an export aspiration catheter. Coronary samples in our study were withdrawn from the ostial coronary region by the diagnostic catheter without use of aspiration catheter or microcatheters. Kirbiš et al.²⁶ studied 20 patients, 11 of them had acute coronary syndrome and the other 9 patients had stable angina. Intracoronary blood samples were taken at the culprit lesion in the coronary artery in patients with ACS and from any coronary artery in the other two groups via a microcatheter, along with systemic blood samples from the femoral vein and artery. They found no difference between coronary and peripheral samples.

We considered coronary ostial sampling as a more simple approach for coronary sampling than coronary sinus sampling or coronary sampling using aspiration or micro-catheters.

Many studies evaluated blood indices (other than MPO) through samples collected from the coronary ostium. Kabbani et al.¹³ evaluated soluble markers of platelet activation (e.g. P-selectin and CD40 ligand [CD40L]) in blood samples acquired from the coronary ostium, aortic root, coronary sinus, and the femoral vein.

The study showed that P-selectin levels measured from both the coronary ostium and the coronary sinus showed no difference.

Aggarwal et al.²⁷ measured the concentrations of C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-1 receptor antagonist, and soluble CD40 ligand (sCD40L) in blood drawn from patients before percutaneous coronary intervention from the femoral artery and from a guide catheter after engagement of the culprit coronary artery. The concentrations of CRP and IL-6 were similar in coronary ostial and peripheral blood. Most of the published series examined the MPO level in the systemic circulation of CAD patients. Only few studied the level of MPO in coronary arteries. Moreover most authors collected coronary samples from the coronary sinus, only few collected them directly from the coronary arteries through microcatheter or aspiration catheter. To the best of our knowledge, it is the first trial to assess coronary meloperoxidase level through coronary osteal sampling.

Conclusion

Serum MPO is correlated to severity of coronary artery disease. The peripheral venous serum level of MPO reflects the intracoronary arterial serum levels of MPO. Coronary ostium is a simple accessible, and reliable site for coronary sampling.

Acknowledgements

We would like to thank the Cardiac Catheterization laboratory staff for their continued support and help.

Conflict of interest

None declared.

References

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
- Takahiko N, Makiko U, Kazuo H, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894–2900.
- Khine HW, Teiber JF, Haley RW, et al. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *J Atherosclerosis* 2017;36:156–162.
- Lemin Z, Benedicta N, Marie-Luise B, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2004;114:529–541.
- Vita J, Brennan M, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110:1134–1139.
- Seekamp A, Ward PA. Ischemia-reperfusion injury. *Agents Actions Suppl* 1993;41:137–152.
- Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes. *Mediators Inflamm* 2008;2008:135625.
- Stephen J, Stanley L. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1102–1111.
- Wilson T, Yuping W, Stephen J, Stanley L. Plasma Myeloperoxidase Predicts Incident Cardiovascular Risks in Stable Patients Undergoing Medical Management for Coronary Artery Disease. *Clin Chem* 2011;57:33–39.
- Martins C, Mara C, Henrique A, et al. Myeloperoxidase Content is a Marker of Systemic Inflammation in a Chronic Condition: The Example Given by the Periodontal Disease in Rats. *Mediators Inflamm* 2009;2009:760837.
- Jaumdally R, Varma C, Macfadyen RJ, et al. Coronary sinus blood sampling: an insight into local cardiac pathophysiology and treatment? *Eur Heart J* 2007;28:929–940.
- Crittenden MD. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: I. Clinical assessment of coronary sinus metabolites. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2220–S2226.
- Kabbani S, Watkins M, Holoch P, et al. Platelet reactivity in coronary ostial blood: a reflection of the thrombotic state accompanying plaque rupture and of the adequacy of anti-thrombotic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:171–176.
- Ringqvist I, Fisher L, Mock M, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71:1854–1866.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
- Amir F, Laleh G, Sahar R, Ehsan M. Positive Correlation between Microalbuminuria and Severity of Coronary Artery Stenosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Medica Iranica* 2013;51:231–235.
- Baseri M, Heidari R, Mahaki B, et al. Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina. *Adv Biomed Res* 2014;3:139.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehili J, et al. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest* 2008;38:90–96.
- Mocatta T, Pilbrow A, Cameron V, et al. Plasma levels of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1993–2000.
- Düzgünçinar Ö, Yavuz B, Hazirolan T, et al. Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. *Acta Cardiologica* 2008;63:147–152.
- Zhang R., Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2136–2142.
- Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Usefulness of the white blood cell count as a predictor of angiographic findings in an unselected population referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006;98:1189–1193.
- de Azevedo Lucio E, Gonçalves S, Ribeiro J, et al. Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res* 2011;60:137–142.
- Kubala L, Lu G, Baldus S, et al. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008;394:59–62.
- Fong SW, Few LL, See Too WC, et al. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PlGF in patients with coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2015;8:679.
- Kirbiš S, Breskvar UD, Šabovič M, et al. Inflammation markers in patients with coronary artery disease—comparison of intracoronary and systemic levels. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:31–34.
- Aggarwal A, Schneider DJ, Terrien EF, et al. Increased coronary arterial release of interleukin-1 receptor antagonist and soluble CD40 ligand indicative of inflammation associated with culprit coronary plaques. *Am J Cardiol* 2004;93:6–9.

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

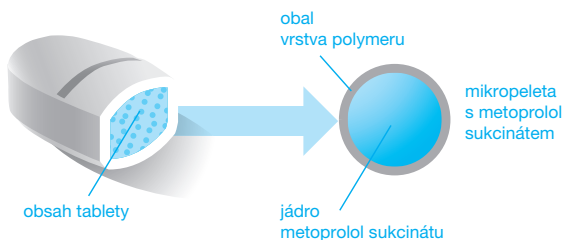
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropelét s jantranem metoprololu. Každá mikropeleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropelety se dispergují v gastrointestinálním traktu a uvolňují léčivou látku po dobu asi 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plazmatických koncentrací metoprololu po dobu 24 hodin (na rozdíl od konvenčních tablet s metoprolelem).¹

Stavba tablety Betaloc® ZOK¹



Upraveno dle Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414

1. SPC Betaloc ZOK.

2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.

3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprolol succinate 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol tartrate 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytika. **INTERAKCE:** Beta1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegika; inhibitory monoaminoxidázy; betablokátory; blokátory

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

Doporučená počáteční dávka přípravku po dobu prvních dvou týdnů je 25 mg jednou denně. U pacientů třídy III-IV podle NYHA se doporučuje počáteční dávka 12,5 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Doporučuje se dávku vždy po 14 dnech zvýšit na dvojnásobnou až na cílovou dávku 200 mg jednou denně (nebo nižší maximálně tolerovanou dávku).



Hypertenze¹

50 mg 1x denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1x denně při potřebě zvýšení dávky nebo kombinace s jinými antihypertenzivy



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

100–200 mg 1x denně, lze kombinovat s jinými antianginózními léčivy



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

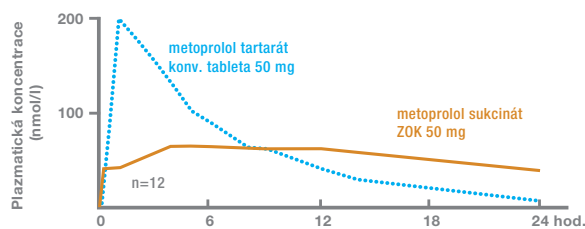
100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1x denně

Dávkování 1x denně Stabilní plazmatická koncentrace 24 hodin^{1,3}



Upraveno dle Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32

kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současné užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácné doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 3. 2021. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Lék k vnitřnímu užití. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231692&tab=texts>.

MAH/Výhradní distributor:

Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika

Datum výroby materiálu: březen 2021

Kód materiálu:

CZ-BET-2021-05-inzerát

Tento materiál je určen pro odbornou veřejnost a interní účely společnosti.



RECORDATI

Prognostic value of the combination of TIMI risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with acute coronary syndrome

Emre Yilmaz^a, Ercan Aydin^b

^a Department of Cardiology, Giresun University Faculty of Medicine, Turkey

^b Department of Cardiology, Vakfikebir State Hospital, Trabzon, Turkey

ARTICLE HISTORY:

Submitted: 1. 4. 2021

Revised: 31. 7. 2021

Accepted: 3. 8. 2021

Available online: 26. 11. 2021

Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

MACE

Mortalita

Poměr průměrného objemu

krevních destiček a počtu

lymfocytů

Skórovací systém Thrombolysis In

Myocardial Infarction

SOUHRN

Kontext: Hodnoty skórovacího systému Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) a poměru průměrného objemu krevních destiček (mean platelet volume, MPV) k počtu lymfocytů (lymphocyte ratio, MPVLR) představují významné parametry, jež lze použít k predikci mortality a vzniku závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (major cardiovascular adverse events, MACE) u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Nicméně prognostická hodnota modifikovaného skórovacího systému založeného na vztazích a kombinacích těchto parametrů u pacientů s AKS není známa. Proto jsme se rozhodli prozkoumat vztah mezi modifikovaným rizikovým skóre získaným kombinací skórovacího systému TIMI a MPVLR v průběhu dvouletého sledování výskytu MACE a mortality u pacientů s AKS.

Metoda: Do naší studie bylo zařazeno 472 po sobě následujících pacientů s diagnózou AKS, léčených percutánní koronární intervencí. Pacienti byli hodnoceni ve dvou skupinách, jednak MACE (+) a MACE (–), za druhé jako „vysoká“ a „nízká“ podle mezní hodnoty modifikovaného skóre MPVLR + TIMI.

Výsledky: Hodnoty ploch pod křivkami modifikovaného skóre MPVLR + TIMI pro dvouletou predikci výskytu MACE a mortality činily 0,893 (0,812–0,974; $p < 0,001$), resp. 0,864 (0,715–1,00; $p = 0,001$); přitom byly přesnější než hodnoty MPVLR a skóre TIMI samostatně. Analýza přežití při použití Kaplanovy–Meierovy metody prokázala, že kombinované skóre MPVLR + TIMI při dlouhodobém sledování incidence MACE a mortality (log rank test: 59,329; $p < 0,001$, resp. log rank test: 12,085; $p = 0,001$) je přesnější než jednotlivé hodnoty skóre MPVLR a TIMI. V Coxově regresní analýze provedené s cílem určit faktory dlouhodobého rizika pro vznik MACE se ukázalo, že kombinované skóre MPVLR + TIMI (HR: 5,41; $p = 0,006$) je přesnější než hodnota MPVLR (HR: 2,88; $p = 0,094$), skóre TIMI (HR: 2,92; $p = 0,099$) a další proměnné.

Závěr: Studie prokázala, že modifikované skóre MPVLR + TIMI je v predikci dvouleté mortality a incidence MACE u pacientů s AKS přesnější než hodnoty MPVLR a skóre TIMI použité samostatně.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score and MPV/lymphocyte ratio (MPVLR) are important parameters that can be used to predict mortality and major cardiovascular adverse events (MACE) in patients with acute coronary syndrome (ACS). However, the prognostic value of a modified score system that is based on the relationships and combinations of these parameters in ACS patients is unknown. Hence, we aimed to investigate the relationship between the modified score obtained by the combination of TIMI risk score and MPVLR with 2-year-long MACE and mortality in ACS patients.

Method: In this study, 472 consecutive patients with a diagnosis of ACS, who were revascularized using percutaneous coronary intervention, were included. The patients were evaluated in groups of two, namely MACE (+) and MACE (–), and also as “High” and “Low” according to the cut-off value of the MPVLR + TIMI modified score.

Results: The area under the curve values of the modified MPVLR + TIMI for two-year MACE and mortality prediction were found to be 0.893 (0.812–0.974, $p < 0.001$) and 0.864 (0.715–1.00, $p = 0.001$), respectively, and were observed to be superior to the individual MPVLR and TIMI scores. In the Kaplan–Meier survival analysis, it was detected that the MPVLR + TIMI combination score for long-term MACE and mortality (log rank: 59.329, $p < 0.001$ and log rank: 12.085, $p = 0.001$, respectively) was superior to individual MPVLR and TIMI scores. In the Cox regression analysis performed to determine long-term MACE risk factors, the MPVLR + TIMI combination score (HR: 5.41, $p = 0.006$) was noted to be superior to MPVLR (HR: 2.88, $p = 0.094$), TIMI score (HR: 2.92, $p = 0.099$), and other variables.

Conclusion: The modified MPVLR + TIMI score was found to be superior to the MPVLR and TIMI score individually in predicting 2-year mortality and MACE in ACS patients.

Keywords:

Acute coronary syndrome

MACE

Mean platelet volume to

lymphocyte ratio

Mortality

Thrombolysis In Myocardial

Infarction risk score

Address: Emre Yilmaz, MD, Department of Cardiology, Giresun University Faculty of Medicine, Giresun, Turkey, e-mail: dremreyilmaz@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.095

Introduction

Acute myocardial infarction is one of the most common fatal clinical emergencies causing myocardial ischemic necrosis in which coronary blood flow is interrupted by thrombosis mechanisms.^{1,2} Early risk classification and identification of high-risk patients with acute coronary syndrome (ACS) follow-up is of great importance in guiding prognosis, differential diagnosis, and treatment decisions. Hence, many risk identification scores based on the clinical history, vital signs at emergency admission, electrocardiography, and laboratory results of the patients were generated. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score is a useful tool that is frequently preferred among the various scoring systems and can be easily applied in clinical practice.³ The TIMI risk score has been associated with mortality and cardiovascular adverse events in patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) with different designs in the literature.³⁻⁶ Platelet activation plays an important role in the formation and progression of atherosclerosis and thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques.^{7,8} It has been found that the increase in mean platelet volume (MPV) also accentuates the activation and aggregation of platelets.⁹ Inflammation and thrombosis play an important role in the process that results in atherosclerotic plaque formation, progression, destabilization, rupture, and thrombosis.¹⁰ In the inflammation mechanism, lymphocytes accompany platelets that are involved in inflammation along with thrombosis.¹¹ Lymphocytes are one of the earliest cell types implicated in atherosclerotic plaque formation, and the reduction in their numbers is linked to an increased inflammatory response and contributes to the destabilization of plaques.¹² MPV is an easily accessible parameter obtained from routine hemogram data and it provides information about platelet activation and aggregation.^{13,14} MPV/lymphocyte count ratio (MPVLR), which can provide details of thrombosis and inflammation, has become a valuable parameter attracting the attention of clinicians in the literature. MPVLR has been associated with cardiovascular mortality and adverse events as well as survival even in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma who underwent nephrectomy.¹³⁻¹⁵ However, there are no studies in the literature which evaluate the relationship between MPVLR and TIMI score and the combination of MPVLR with TIMI score in the prognosis of patients with ACS revascularized by percutaneous coronary intervention (PCI). This study aimed to evaluate the possible relationship between MPVLR and TIMI score and to investigate whether the combined MPVLR and TIMI score is a strong predictor of 2-year major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with ACS who had undergone PCI for revascularization.

Materials and methods

In our study, 856 consecutive ACS patients who had undergone PCI between October 2018 and March 2019 were retrospectively assessed. Under the title of acute coronary syndrome, patients without NSTEMI and unstable angina pectoris (USAP) were evaluated. According

to our exclusion criteria, patients with autoimmune diseases ($n = 16$), those with congenital heart disease ($n = 16$), those undergoing cancer treatment ($n = 20$), those with acute or chronic inflammatory diseases ($n = 24$), those with advanced renal dysfunction ($n = 24$), those who had received or were receiving steroid therapy within the last 3 months ($n = 20$), those who had a history of myocardial infarction and/or PCI ($n = 96$), and those who were under medical follow-up without undergoing coronary angiography due to advanced age and additional comorbidities ($n = 60$), those who were referred for coronary artery bypass graft surgery following diagnostic angiography ($n = 76$), and those with incomplete data or were unreachable ($n = 32$) were excluded from the study. Finally, 472 patients were included in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki principles and with the approval of the local ethics committee.

Demographic data of the study patients were recorded, and their venous blood samples were routinely taken before percutaneous coronary interventions. Hematological analyses such as lymphocyte count, platelet count, hemoglobin, and MPV were performed. Complete blood counts were carried out with the XT-4000 automatic hematological analysis system (Sysmex Corporation). Furthermore, biochemical parameters such as creatinine and glomerular filtration rate (GFR) were checked in our study. GFR was calculated using the MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formula (<http://www.tsn.org.tr/formul.php>).

MPVLR, which was previously proven to be associated with cardiovascular mortality and morbidity, was calculated using the results obtained from the first complete blood count at the admission to the hospital. MPVLR was defined as the ratio of MPV to the number of lymphocytes.¹⁶ SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) scores of the study patients were obtained using a web-based calculation system (<http://www.syntaxscore.com>). Using a computer program on the national chest pain center platform (<https://datacs.chinacpc.org>), the first attending physician recorded the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) scores of all the patients at admission. Demographic data and variables determined Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score points. The TIMI score for NSTEMI and UA involves patient age, risk factors for coronary artery disease (hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, active smoking, and heredity for coronary disease), prior coronary stenosis of 50% or more, use of acetylsalicylates in the previous seven days, at least 2 angina events in the previous 24 hours, increased serum cardiac biomarkers, and ST-segment deviation on ECG at presentation. The score of seven points is an important predictor of the development of adverse events such as new MI or REMI, death or severe recurrent ischemia requiring urgent revascularization.³ The TIMI risk score was also obtained by an online calculation tool in accordance with the literature (<https://www.mdcalc.com/timi-risk-score-ua-nsvesi#next-steps>).³

Primary endpoint and follow-up

Follow-up of patients was completed by reviewing hospital records, outpatient visits, and telephone contact.

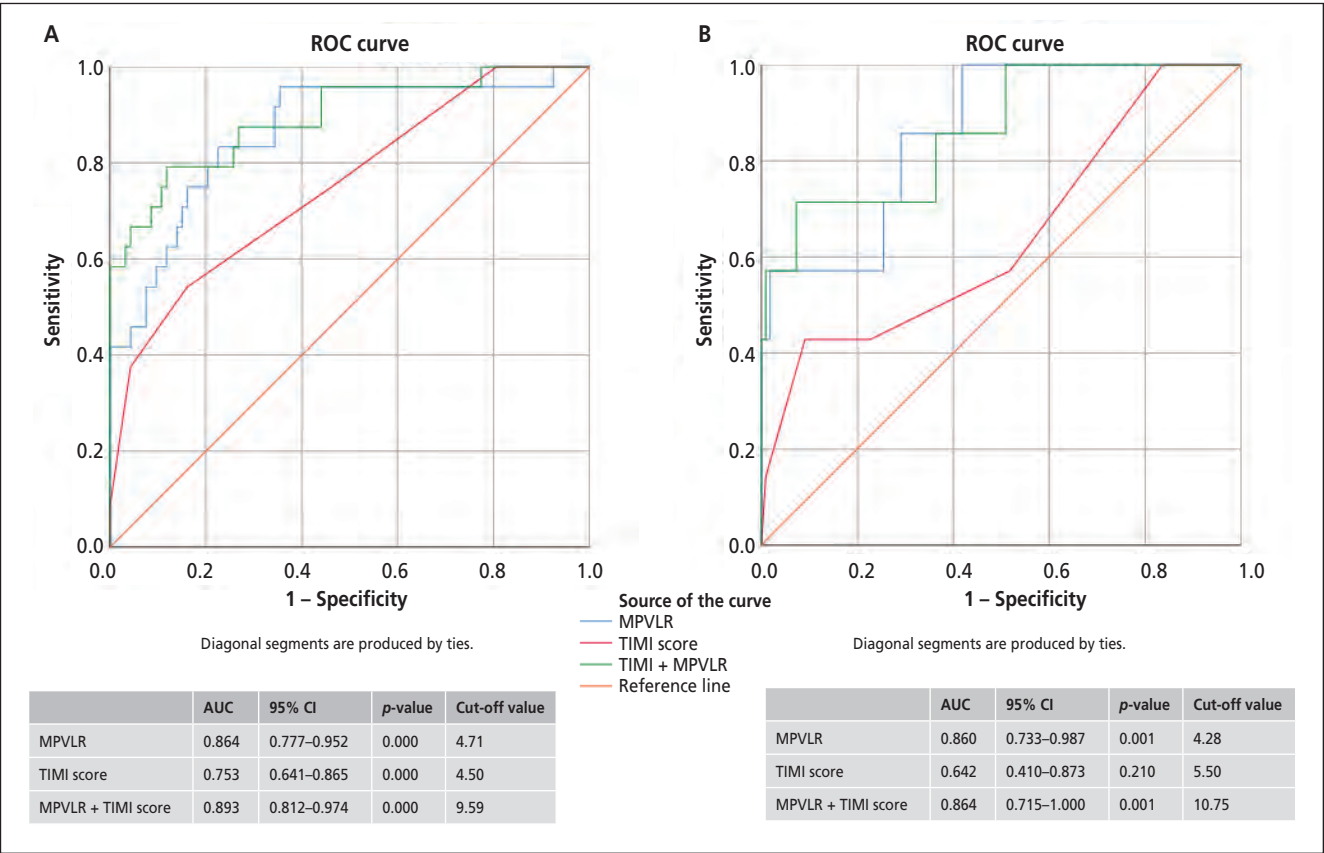


Fig. 1 – Receiver operating characteristic curves presenting AUC values for MPVLR alone, TIMI score alone and MPVLR in combination with TIMI score (MPVLR + TIMI). (A) 2-year MACE and (B) 2-year mortality were predicted in patients with ACS. AUC – area under the curve; CI – confidence interval; MACE – major adverse cardiovascular events; MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

The main outcome was that major adverse cardiovascular events (MACE) occurred during the follow-up period. MACE included: cardiogenic or all-cause mortality, malignant arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, grade III atrioventricular block), recurrent myocardial infarction, recurrent angina, acute heart failure and stroke (neurological disorders related to recent ischemic or hemorrhagic events).

The patients were evaluated in two groups. Those in whom MACE was observed during the long-term follow-up were considered as “MACE (+)” (n = 96) and those in whom MACE was not detected were designated as “MACE (–)” (n = 376). In our study, for the prediction of MACE and mortality and for the determination of the risk factors, MPVLR, TIMI score, and MPVLR + TIMI score combination were the parameters used. The highest cut-off values for the sensitivity and specificity values of MACE and mortality prediction for the MPVLR + TIMI score combination were determined using receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. Study patients were evaluated in two groups, namely, “Low” and “High” MPVLR + TIMI groups, according to the MPVLR + TIMI score combination cut-off values.

Statistical analysis

The normality of the data distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were expressed using mean

and standard deviation. The t-test was used to compare the numerical variables between groups. For comparing the nominal data of the two groups, the χ^2 test or Fisher’s exact test was used. ROC analysis was employed to calculate the predictive values of MPVLR and TIMI score as well as MPVLR + TIMI score, which is a combination of both scores, for long-term MACE and mortality. Kaplan–Meier analysis was used for long-term MACE and mortality survival analyses based on the cut-off values of MPVLR, TIMI score, and MPVLR + TIMI score. MACE-free and mortality-free survival rates of the groups were compared using the log rank test. Cox regression analysis was used to calculate the independent risk factors for the development of long-term MACE in patients who had undergone percutaneous intervention due to NSTEMI. Variables with $p < 0.1$ in univariate analysis were evaluated using multivariate model. The relationship between the MPVLR and TIMI scores was evaluated by Pearson correlation analysis and was expressed visually through scatter plot. p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The 472 NSTEMI patients evaluated in our study were categorized into two groups, namely, MACE detected (MACE (+) 96 patients) and MACE not detected (MACE (–) 376 patients) during their long-term follow-up. It was

observed that age (68.13 ± 10.44 , $p < 0.001$), hypertension (n: 64 [66.7%], $p = 0.021$), diabetes mellitus (n: 44 [45.8%], $p = 0.029$), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n: 16 [16.7%], $p < 0.001$) were significantly higher in the MACE (+) group than in the MACE (-) group. Although the GRACE (112 ± 23 , $p < 0.001$) and TIMI (4.75 ± 1.35 , $p < 0.001$) scores were significantly higher in the MACE (+) group, ejection fraction (57.56 ± 10.81 , $p < 0.001$), lymphocyte count (5.07 ± 1.55 , $p = 0.025$), and GFR (92.74 ± 18.92 , $p < 0.001$) were detected to be higher in the MACE (-) group. The demographic and laboratory data of the MACE groups are presented in Table 1.

ROC analyses of MPLVR, TIMI score, and MPVLR + TIMI score were performed for 2-year MACE and mortality prediction. For 2-year MACE prediction, it was found that MPVLR AUC = 0.864 (0.777–0.952, $p < 0.001$), TIMI score AUC = 0.753 (0.641–0.865, $p < 0.001$) and MPVLR + TIMI score AUC = 0.893 (0.812–0.974, $p < 0.001$). For the two-year mortality prediction, it was found that MPVLR AUC = 0.860 (0.733–0.987, $p = 0.001$), TIMI score AUC = 0.642 (0.410–0.873, $p = 0.210$) and MPVLR + TIMI score AUC = 0.864 (0.715–1.00, $p = 0.001$) (Fig. 1).

Demographic and laboratory data of the “Low MPVLR + TIMI” and “High MPVLR + TIMI” groups created according to the cut-off value calculated for the 2-year MACE prediction are presented in Table 2.

Among the groups, age (66.3 ± 10.51 , $p < 0.001$), hypertension (n: 84 [70%], $p = 0.002$), diabetes (n: 52 [43.3%], $p = 0.030$), and COPD (n: 64 [13.3%], $p = 0.004$) rates were inferred to be significantly higher in the “High MPVLR + TIMI” group. The GRACE score (113.30 ± 22.08 , $p < 0.001$) was found to be higher in the “High MPVLR + TIMI” group, while the ejection fraction (53.45 ± 12.10 , $p = 0.032$) and GFR (70.15 ± 25.34 , $p < 0.001$) were found to be significantly lower in the same group.

In the Kaplan–Meier survival analysis, it was noted that the MPVLR + TIMI score combination (log rank: 12.085, $p = 0.001$) was superior to the individual MPVLR (log rank: 9.949, $p = 0.002$) and TIMI score (log rank: 0.952, $p = 0.329$) for 2-year mortality (Fig. 2).

The MACE distributions of the “Low” and “High MPVLR + TIMI” groups are presented. In the long-term follow-up of the study patients, MACE (n: 76 [63.3%], $p < 0.001$), mortality (n: 24 [20%], $p < 0.001$), recurrent myocardial infarction (n: 12 [10%], $p = 0.021$), angina (n: 12 [10%], $p = 0.021$), and acute heart failure (n: 12 [10%], $p = 0.021$) were observed at a significantly higher rate in the “High MPVLR+TIMI” group. Adverse event distribution of the patients in the “MACE (+)” group was as follows: cardiogenic or all-cause mortality: 32, malignant arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and grade III atrioventricular block): 8, recurrent myocardial

Table 1 – Comparison of baseline clinical characteristics of patients in the MACE (+) and MACE (-) groups

Parameters	ALL (n = 472)	MACE (+) (n = 96)	MACE (-) (n = 376)	p-value
Age $\pm$ SD	58.08 $\pm$ 11.13	68.13 $\pm$ 10.44	55.51 $\pm$ 9.8	<0.001
Gender (male), n (%)	368 (77.9%)	64 (66.7%)	304 (80.9%)	0.135
Hypertension, n (%)	216 (45.7%)	64 (66.7%)	152 (40.4%)	0.021
Diabetes mellitus, n (%)	132 (27.9%)	44 (45.8%)	88 (23.4%)	0.029
Current smokers, n (%)	308 (62.25%)	68 (70.8%)	240 (63.8%)	0.520
Stroke, n (%)	4 (0.84 %)	0	4 (1.1%)	0.612
COPD, n (%)	20 (4.23%)	16 (16.7%)	4 (1.1%)	0.001
Hyperlipidemia, n (%)	132 (27.9 %)	36 (37.5%)	96 (25.5%)	0.244
SYNTAX score $\pm$ SD	15.08 $\pm$ 7.92	17.54 $\pm$ 8.68	14.45 $\pm$ 7.63	0.088
Heart rate $\pm$ SD	75.17 $\pm$ 14.26	77.5 $\pm$ 21.63	74.57 $\pm$ 11.76	0.372
LVEF	57.53 $\pm$ 8.21	52.44 $\pm$ 8.84	57.56 $\pm$ 10.81	0.001
GRACE score $\pm$ SD	98.76 $\pm$ 24.15	112.79 $\pm$ 23.11	95.15 $\pm$ 23.18	0.001
TIMI score $\pm$ SD	3.72 $\pm$ 1.25	4.75 $\pm$ 1.35	3.46 $\pm$ 1.08	<0.001
Lymphocyte, $\times 10^9/l \pm$ SD	4.40 $\pm$ 2.43	1.78 $\pm$ 0.50	5.07 $\pm$ 1.55	0.012
MPV, fL $\pm$ SD	10.48 $\pm$ 1.58	10.60 $\pm$ 2.04	10.45 $\pm$ 1.45	0.688
HGB, g/dL $\pm$ SD	13.52 $\pm$ 1.98	12.59 $\pm$ 2.03	13.76 $\pm$ 1.91	0.009
PLT, $10^3/mm^3 \pm$ SD	261.48 $\pm$ 79.95	248.58 $\pm$ 89.48	264.78 $\pm$ 77.51	0.378
Creatinine, mg/dL $\pm$ SD	0.95 $\pm$ 0.51	1.29 $\pm$ 1.02	0.87 $\pm$ 0.21	<0.001
GFR, mL/dL $\pm$ SD	87.90 $\pm$ 23.01	68.94 $\pm$ 27.82	92.74 $\pm$ 18.92	<0.001
MPVLR $\pm$ SD	4.20 $\pm$ 2.25	6.63 $\pm$ 2.84	3.58 $\pm$ 1.57	<0.001

COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; HGB – hemoglobin; LVEF – left ventricular ejection fraction; MACE – major adverse cardiovascular events; MPV – mean platelet volume; MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; PLT – platelet count; SYNTAX – SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

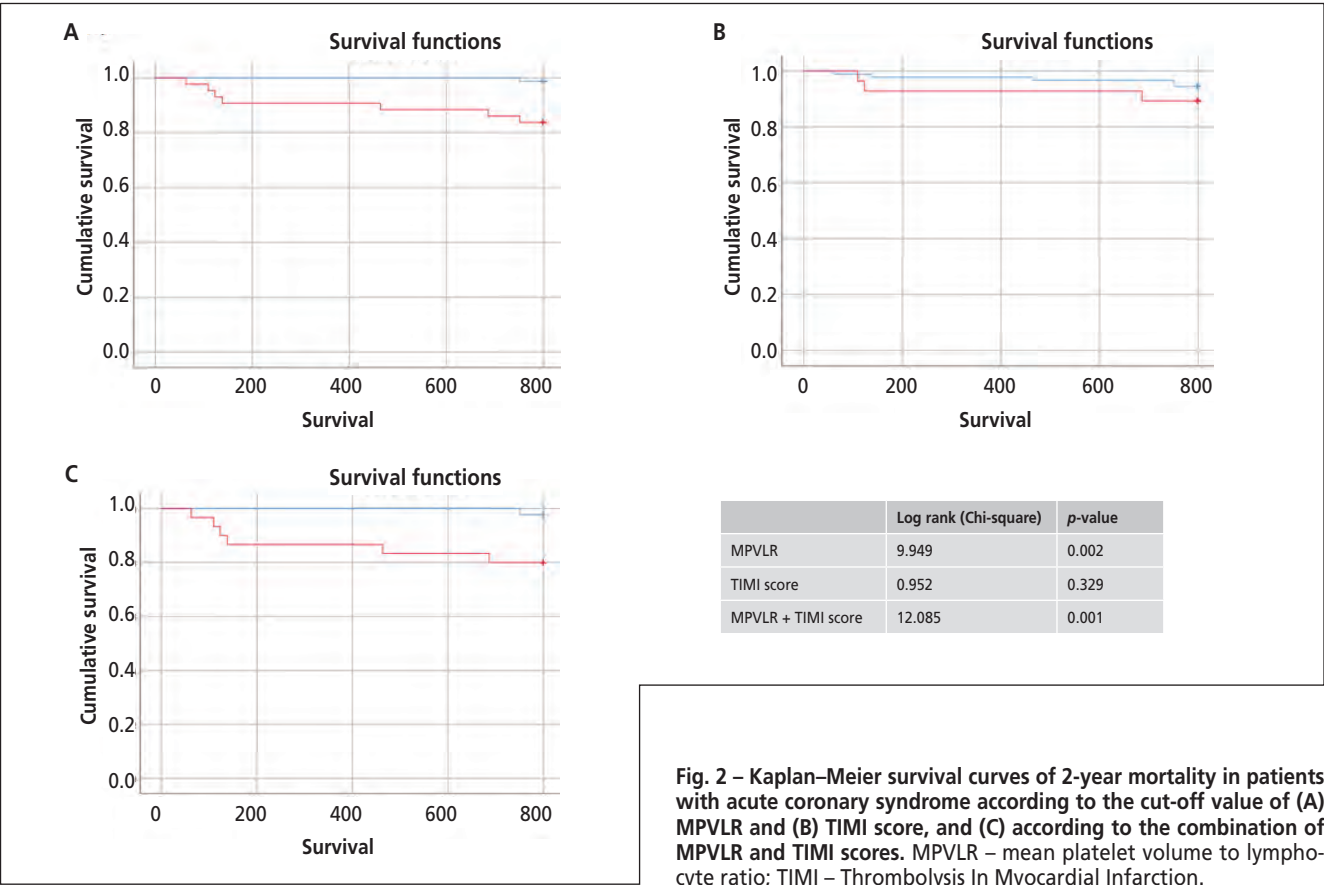


Fig. 2 – Kaplan–Meier survival curves of 2-year mortality in patients with acute coronary syndrome according to the cut-off value of (A) MPVLR and (B) TIMI score, and (C) according to the combination of MPVLR and TIMI scores. MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

infarction: 16, recurrent angina: 16, acute heart failure: 16, and stroke: 8.

In the Kaplan–Meier survival analysis performed for 2-year MACE, it was identified that the MPVLR + TIMI score combination (log rank: 59.329, $p < 0.001$) was superior to the individual MPVLR (log rank: 30.296, $p < 0.001$) and TIMI score (log rank: 18.033, $p < 0.001$).

In the regression analysis performed to determine the 2-year MACE risk factors, it was established that the MPVLR + TIMI score combination (HR: 5.41, $p = 0.006$) was superior to MPVLR (HR: 2.88, $p = 0.094$), TIMI score (HR: 2.92, $p = 0.099$), and other variables. Details of the regression analysis are presented in Table 3.

Specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and Pearson Chi-square analyses of MPVLR, TIMI score, and MPVLR + TIMI score combination were performed for MACE and mortality prediction (Table 4).

It was seen that the MPVLR + TIMI score combination increased the specificity, PPV, and Chi-square values in predicting MACE and mortality.

Discussion

Our study aimed to generate a modified score to enhance the diagnostic power of the TIMI risk score, which has previously been proven by many clinicians to be associ-

ated with cardiovascular mortality and adverse events. For this purpose, in the combination, we preferred the MPVLR ratio that has been established to be linked to cardiovascular mortality and adverse events in the literature. In our study, we evaluated the relationship of both TIMI score and MPVLR rate with 2-year mortality and MACE and their compatibility with each other. We studied the relationship between 2-year MACE and mortality by producing combinations to accentuate the diagnostic power of both scores. We found that the MPVLR + TIMI score combination was a strong predictor of 2-year mortality and MACE when compared to individual MPVLR and TIMI scores.

In a well-designed study conducted at the cellular level by Thompson et al., it was shown that larger platelets are metabolically and enzymatically more active.¹⁷ In the following years, clinicians found via the MPV test that the increase in platelet size also increases their activation and aggregation.⁹ Platelets with increased size and metabolic activity can accelerate thrombosis and inflammatory response and adversely affect the formation and the course of ACS. As evidence for this observation, the authors have previously shown that MPV is associated with mortality and MACE in myocardial infarction patients with and without ST-segment elevation.^{18,19}

The decrease in lymphocyte count is linked to an increased inflammatory response and it contributes to the growth, destabilization, and rupture of atherosclerotic

Table 2 – Comparison of baseline clinical characteristics of patients divided into groups based on MPVLR combined with GRACE scores

Parameters	ALL (n = 472)	Low MPVLR + TIMI (n = 352)	High MPVLR + TIMI (n = 120)	p-value
Age±SD	58.08±11.13	55.27±9.92	66.30±10.51	<0.001
Gender (male), n (%)	368 (77.9%)	284 (80.7%)	84 (70%)	0.223
Hypertension, n (%)	216 (45.7%)	132 (37.5%)	84 (70%)	0.002
Diabetes mellitus, n (%)	132 (27.9%)	80 (22.7%)	52 (43.3%)	0.030
Current smokers, n (%)	308 (62.25%)	228 (64.8%)	80 (66.7%)	0.851
Stroke, n (%)	4 (0.84%)	0 (0%)	4 (3.3%)	0.085
COPD, n (%)	20 (4.23%)	4 (1.1%)	16 (13.3%)	0.004
Hyperlipidemia, n (%)	132 (27.9%)	88 (25%)	44 (36.7%)	0.219
SYNTAX score±SD	15.08±7.92	14.31±7.74	17.33±8.14	0.071
Heart rate±SD	75.17±14.26	74.22±11.74	77.97±19.89	0.215
LVEF	57.53±8.21	56.85±9.24	53.45±12.10	0.032
GRACE score±SD	98.76±24.15	93.27±22.88	113.30±22.08	<0.001
TIMI score±SD	3.72±1.25	3.28±0.97	5.00±1.11	<0.001
Lymphocyte, × 10 ⁹ /L±SD	4.40±2.43	5.28±2.73	1.82±0.51	0.010
MPV, fL±SD	10.48±1.58	10.31±1.75	10.99±0.76	0.044
HGB, g/dL±SD	13.52±1.98	13.78±1.90	12.79±2.06	0.018
PLT, 10 ³ /mm ³ ±SD	261.48±79.95	271.36±81.74	232.50±67.68	0.021
Creatinine, mg/dL±SD	0.95±0.51	0.86±0.21	1.21±0.92	0.001
GFR, mL/dL±SD	87.90±23.01	93.95±18.76	70.15±25.34	<0.001
MPVLR±SD	4.20±2.25	3.38±1.50	6.60±2.36	<0.001

COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; HGB – hemoglobin; LVEF – left ventricular ejection fraction; MPV – mean platelet volume; MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; PLT – platelet count; SYNTAX – SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Table 3 – Cox regression analysis of risk factors for MACE in patients during follow-up

	Univariate			Multivariate					
	HR	95% CI	p-value	Model 1			Model 2		
				HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age	1.11	1.06–1.15	< 0.001	1.12	1.02–1.23	0.010	1.13	1.03–1.24	0.008
Hypertension	2.55	1.09–5.98	0.030	0.51	0.12–2.17	0.365	0.63	0.18–2.20	0.470
DM	2.33	1.04–5.20	0.039	1.88	0.60–5.89	0.277	1.33	0.45–3.98	0.600
SYNTAX score	1.05	0.99–1.10	0.058						
Hemoglobin	0.76	0.61–0.93	0.010	0.96	0.73–1.27	0.823	0.98	0.75–1.28	0.933
Creatinine	2.09	1.46–2.99	< 0.001	1.47	0.82–2.62	0.190	1.68	1.00–2.81	0.047
LVEF	0.828	0.76–0.95	< 0.001	0.893	0.78–0.98	< 0.001	0.811	0.71–0.99	< 0.001
GRACE score	1.02	1.00–1.03	0.001	0.97	0.94–1.01	0.287	0.98	0.94–1.02	0.328
TIMI score	4.84	2.16–10.84	< 0.001	2.92	0.81–10.47	0.099			
MPVLR	11.10	3.78–32.55	< 0.001	2.88	0.83–9.96	0.094			
MPVLR + TIMI	17.63	6.53–47.58	< 0.001				5.41	1.62–18.03	0.006

DM – diabetes mellitus; GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF – left ventricular ejection fraction; MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; SYNTAX – SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

plaques.²⁰ In support of this information, the lymphocyte counts of our MACE (+) patients and those in the “High MPVLR+TIMI” group were found to be significantly lower. Calculated from the ratio of MPV to lymphocyte count,

MPVLR is an easily applicable and useful parameter that provides information about thrombosis and inflammation.¹⁶ MPVLR is an independent predictor of mortality, no-reflow, and MACE in myocardial infarction patients with

Table 4 – Specificity and sensitivity values of MPVLR, TIMI score, and MPVLR + TIMI score, combination parameters for predicting MACE and mortality

Parameters	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Pearson Chi-square	p-value
MACE						
MPVLR	75.53	83.33	46.51	94.66	28.60	< 0.001
TIMI	84.04	54.16	46.42	87.77	15.42	< 0.001
MPVLR + TIMI	88.29	79.16	63.33	94.31	45.89	< 0.001
MORTALITY						
Parameters	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Pearson Chi-square	p-value
MPVLR	59.09	100	15.09	100	10.52	0.001
TIMI	90.90	37.5	23.07	95.23	6.14	0.013
MPVLR + TIMI	92.72	62.5	38.46	97.14	23.20	< 0.001

MACE – major adverse cardiovascular events; MPVLR – mean platelet volume to lymphocyte ratio; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

ST-segment elevation.²¹ MPVLR has also been associated with the prevalence and severity of coronary artery disease in patients with impaired coronary collateral circulation and ACS among those with stable angina pectoris.²²

The TIMI score is an easily applicable scoring system that has been proven to be associated with mortality and cardiovascular adverse events in patients with ACS. The TIMI risk score is a useful scoring system that has been established to be linked to in-hospital and 30-day mortality and MACE in NSTEMI patients.^{5,23} The TIMI score does not only predict mortality and MACE in ACS patients. In their design involving ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients, Halit et al. found that TIMI score predicts the prevalence of coronary artery disease when correlated with Gensini and SYNTAX scores.²⁴ The parameters used in the TIMI risk score are mostly composed of atherosclerotic heart disease risk factors and factors evaluating the diagnosis and severity of myocardial ischemia/infarction. The fact that thrombosis and inflammation, which are two important mechanisms in the formation and progression of atherosclerotic heart disease, are not represented by laboratory tests is an important limitation of the TIMI risk score. To overcome this disadvantage, we obtained a modified risk score by combining the TIMI risk score with MPVLR. We found that there is a significant linear correlation between MPVLR and TIMI risk scores. It was detected that MACE and mortality were encountered at higher rates in the “HighMPVLR+TIMI” group created with the cut-off value obtained for the MACE prediction of our modified score system. MPVLR + TIMI risk score combination was found to be superior to MPVLR and TIMI risk score alone in predicting long-term MACE and mortality. Moreover, it was observed that the MPVLR + TIMI risk score was superior to the diagnostic power acquired by the related scores alone in MACE-free and mortality-free survival prediction.

Examples of different designs to increase the diagnostic power of the TIMI risk score exist in the literature. In their study of 6-month MACE evaluation on 1621 NSTEMI patients, Kim et al. modified the TIMI risk score as age ≥ 65 , history of coronary artery disease, Killip class ≥ 3 , and NTproBNP ≥ 75 th percentile, with each parameter contri-

buting 1 point.²⁵ The modified TIMI score obtained with their design had a better predictive value compared to the original TIMI score for 6-month MACE in high-risk NSTEMI patients. However, it was observed that diabetes and ST-segment change were more prevalent in the MACE (+) patient group. These two factors are components of the original TIMI score. Considering that their inclusion in the modified scoring system would further increase its diagnostic power, we found it more effective to add them to the original scoring system in our model. In our study, in accordance with the previous observation, we found that age, hypertension, diabetes mellitus, and COPD rates as well as comorbidities, GRACE, and TIMI risk scores were higher in the MACE (+) group compared to the MACE (–) group. Similarly, it was observed that the ejection fraction and GFR were lower in the MACE (+) group. The parameters in question differed according to the MACE (+) group in the “High MPVLR+TIMI” group, which was created by grouping the patients according to the cut-off value obtained for the MACE prediction of the MPVLR + TIMI risk score combination. We interpreted this observation as an indicator of the compatibility of the created “High” group with the MACE (+) model. Another result supporting this compliance was that age, ejection fraction, and renal dysfunction were defined as independent risk factors for long-term MACE, and detection of these risk factors at a high rate in the “High” group supports the diagnostic power of MPVLR + TIMI score for MACE. In another design, Greenslade et al. evaluated the 30-day MACE status of 1760 patients admitted to the emergency department with chest pain using modified TIMI scores.²⁶ The authors obtained a modified score using four parameters of the TIMI risk score (age ≥ 65 years, presence of ≥ 3 CAD risk factors, cardiac biomarker positivity, and ECG change) and a second modified score with six parameters by adding systolic blood pressure and GFR to the four parameters. In the modified scores obtained by the researchers, $\geq 50\%$ history of coronary artery disease, history of acetylsalicylic acid use within the last week, and ≥ 2 angina attacks within the last 24 hours increasing the susceptibility to coronary artery disease and affecting the prognosis were not included. It was shown that the mo-

dified scoring system with four parameters increased the specificity and the one with six parameters increased the sensitivity. However, there was no absolute net advantage over the original TIMI score. In our study, we found that the MPVLR + TIMI score combination obtained by adding the MPVLR ratio to the original TIMI score was superior to individual TIMI score and MPVLR in terms of specificity, PPV, and Chi-square values in predicting MACE and mortality. Moreover, we perceived that the MPVLR + TIMI risk score was a stronger independent predictor of long-term MACE than the other variables, the individual TIMI score and MPVLR.

In conclusion, the MPVLR and TIMI score combination at the time of admission has a significant predictive value for 2-year MACE and mortality after PCI in patients with ACS. Therefore, this combination can be used to identify high-risk patients with poor prognosis and to guide the treatment in the early stage of the disease. The combination of MPVLR, which is a non-invasive, simple, economic, and easily applicable parameter, with the TIMI score is a novel and beneficial diagnostic tool for the evaluation, treatment, and prognosis of patients with ACS.

Limitations

There are some limitations in our study. First, this was a single-center study with limited sample size and possible selection bias. Moreover, the prognostic value of other biomarkers in patients with ACS was not investigated. MPVLR was chosen as it was known to be better at expressing both thrombosis and inflammation. Additionally, the changes in MPVLR were not evaluated dynamically, meaning that no analysis was performed regarding the existence of a similar predictive value in MPVLR after treatment.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

No funding was received.

Ethical statement and consent to participate

The present study was approved by the Ethics Committee of Ordu University Clinical Research Ethics Committee with the ethics number of 2021/192.

Informed consent

Not applicable.

References

1. Sparv D, Hofmann R, Gunnarsson A, et al. DETO2X-SWEDEHEART Investigators. The Analgesic Effect of Oxygen in Suspected Acute Myocardial Infarction: A Substudy of the DETO2X-AMI Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11(16):1590–1597.
2. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, et al. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11:517–523.
3. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
4. Zhu H, Xue H, Wang H, et al. Risk stratification and prognostic value of GRACE and TIMI risk scores for female patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4038–4044.
5. Jakimov T, Mrdović I, Filipović B, et al. Comparison of RISK-PCI, GRACE, TIMI risk scores for prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Croat Med J* 2017;58:406–415.
6. Graham CA, Chan JW, Chan CP, et al. Prospective validation of Thrombolysis in Myocardial Infarction and front door Thrombolysis in Myocardial Infarction risk scores in Chinese patients presenting to the ED with chest pain. *Am J Emerg Med* 2014;32:1339–1344.
7. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol* 2015;6:98.
8. May AE, Langer H, Seizer P, et al. Platelet-leukocyte interactions in inflammation and atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:123–127.
9. Chen X, Shao M, Zhang T, et al. Prognostic value of the combination of GRACE risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med* 2020;19:3664–3674.
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131.
11. Fuentes Q E, Fuentes Q F, Andrés V, et al. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets* 2013;24:255–262.
12. Sage AP, Mallat Z. Multiple potential roles for B cells in atherosclerosis. *Ann Med* 2014;46:297–303.
13. Linden MD, Jackson DE. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1762–1766.
14. Chen X, Meng Y, Shao M, et al. Prognostic Value of Pre-Infarction Angina Combined with Mean Platelet Volume to Lymphocyte Count Ratio for No-Reflow and Short-Term Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Med Sci Monit* 2020;26:e919300.
15. Życzkowski M, Kaletka Z, Rajwa P, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel biomarker associated with overall survival in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy. *Int Urol Nephrol* 2020;52:885–891.
16. Kurtul A, Acikgoz SK. Usefulness of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio for predicting angiographic no-reflow and short-term prognosis after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2017;120:534–541.
17. Thompson CB, Eaton KA, Princiotto SM, et al. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50:509–519.
18. Celik T, Kaya MG, Akpek M, et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2015;66:155162.
19. Kırış T, Yazici S, Günaydin ZY, et al. The prognostic impact of in-hospital change in mean platelet volume in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2016;67:690696.
20. Núñez J, Miñana G, Bodí V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2011;18:32263233.
21. Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A, et al. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications* 2016;30:1097–1102.

22. Ornek E, Kurtul A. Relationship of mean platelet volume to lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2017;28:492–497.
23. Aktürk E, Aşkın L, Taşolar H, et al. Comparison of the Predictive Roles of Risk Scores of In-Hospital Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Med Princ Pract* 2018;27:459–465.
24. Acet H, Ertuş F, Bilik MZ, et al. The relationship of TIMI risk index with SYNTAX and Gensini risk scores in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:257–266.
25. Kim JH, Jeong MH, Ahn Y, et al. Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators. A Novel Risk Stratification Model for Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction in the Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR): Limitation of the TIMI Risk Scoring System. *Chonnam Med J* 2011;47:20–26.
26. Greenslade JH, Chung K, Parsonage WA, et al. Modification of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk score for patients presenting with chest pain to the emergency department. *Emerg Med Australas* 2018;30:47–54.

Comparison of left ventricular deformity and twist parameters during Speckle Tracking with Philips iE33 and Affiniti 70 scanners

Denis Anatolyevich Shvets^a, Sergey Vladimirovich Povetkin^b

^a Orel region, "Orel clinical regional hospital", Orel, Russia

^b Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 6. 4. 2021

Revised: 23. 7. 2021

Accepted: 25. 8. 2021

Available online: 29. 11. 2021

Klíčová slova:

Deformace levé komory srdeční

Speckle tracking echokardiografie

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo porovnat parametry napětí a zkroucení stěny levé komory měřené metodou speckle tracking echocardiography (STE) se skenery firmy Philips s různým softwarem.

Materiál a metody: V odstupu 30 minut bylo za stejných podmínek vyšetřeno 36 pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS; nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu) ultrazukovými skenery Philips iE33 (Q-lab, verze 7.1, 2009) a Affiniti 70 (aCMQ, 2019). Skenování a měření primárních parametrů se provádělo ve stejných apikálních řezech a v řezech v krátké ose levé komory srdeční (LK). Měřenými parametry byly longitudinální napětí (longitudinal strain, LS), obvodové napětí (circumferential strain, CS), rotace a zkroucení LK. Opakovaná shoda výsledků byla hodnocena metodou podle Blanda–Altmana.

Výsledky: Největší pozitivní vztah LS byl nalezen v bazálním segmentu spodní stěny LK ($r = 0,79$; $p < 0,001$). U pacientů bez abnormální kinetiky stěn (wall motion abnormalities, WMA) LK při měření skenerem Affiniti 70 byly hodnoty podstatně nižší než hodnoty deformace naměřené přístrojem Philips ($-9,1$ [$-12,5$ až $-8,0$] pro přední stěnu a $-10,7$ [$-13,4$ až $-7,8$] pro spodní stěnu LK; $r < 0,01$). Posun hodnot LS u anteroseptální stěny činil $3,1 \pm 3,6$ % a u spodní stěny $1,46 \pm 5,8$ %. Analýza korelace hodnot CS naměřených různými skenery nezjistila statisticky významné vztahy. Mírně pozitivní vztah byl zaznamenán mezi zkroucením ($r = 0,49$; $p < 0,01$) a narovnáním ($r = 0,38$; $p < 0,05$) LK bez statisticky významného rozdílu v parametrech. Hodnoty posunu a narovnání stěny LK byly $0,14 \pm 0,52^\circ/\text{cm}$, respektive $0,09 \pm 0,32^\circ/\text{cm}$.

Závěry: Nejshodnější výsledky při měření skenery Philips iE33 (Q-lab) a Affiniti 70 (aCMQ) byly nalezeny u LS bazálního segmentu spodní stěny a středního segmentu anteroseptálních stěn, zkroucení a narovnání stěny LK vyšetřených pacientů s AKS. Největší variabilita mezi hodnotiteli byla zaznamenána při posuzování výsledků ultrazukového vyšetření na šedé stupnici v případech segmentálního CS při použití softwaru skenerů iE33 a Affiniti 70.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was to compare the strain and twist parameters measured by Philips scanners with different software using the Speckle Tracking Echocardiography (STE) method.

Material and methods of the study: 36 patients with the acute coronary syndrome (ACS) (unstable angina pectoris and myocardial infarction) were investigated on the ultrasonic scanners Philips iE33 (Q-lab, version 7.1, 2009) and Affiniti 70 (aCMQ, 2019) under the same conditions with an interval of 30 min. Scanning and measurement of the primary parameters were performed from the same apical and short-axis sections of the left ventricle (LV). Longitudinal strain (LS), circumferential strain (CS), LV rotation and twist were measured. The consistency of the results was assessed using the Bland–Altman method.

Findings: The greatest positive LS relationship was found in the basal segment of the LV inferior wall ($r = 0,79$; $p < 0,001$). For patients without wall motion abnormalities (WMA) LS when measured with Affiniti 70 scanner they proved to be substantially lower than the normal value for the Philips deformation ($-9,1$ [$-12,5$; $-8,0$] for the front wall and $-10,7$ [$-13,4$; $-7,8$] for the inferior wall LV, $r < 0,01$). The shift in LS values for the anteroseptal wall was $3,1 \pm 3,6$ %, for the inferior wall $1,46 \pm 5,8$ %. Correlation analysis of CS values measured by different scanners did not reveal statistically significant relationships. A moderate positive relationship was found between twist ($r = 0,49$; $p < 0,01$) and untwist ($r = 0,38$; $p < 0,05$) of the LV without a statistically significant difference in parameters. The displacement of twist values is $0,14 \pm 0,52^\circ/\text{cm}$, and of untwist is $0,09 \pm 0,32^\circ/\text{cm}$.

Address: Denis Anatolyevich Shvets, MD, Orel region, "Orel clinical regional hospital", Orel, Russia, e-mail: denpost-card@mail.ru

DOI: 10.33678/cor.2021.104

Keywords:

Deformation of left ventricle
Speckle tracking echocardiography

Conclusions: The most comparable results when working on the Philips iE33 (Q-lab) and Affiniti 70 (aCMQ) scanners were found for the LS of the basal segment of the inferior, middle segment of the antero-septal walls, twist and untwist of the left ventricle of the examined patients with ACS. The greatest intra-operator variability in tracking ultrasound grayscale spots with the software of iE33 and Affiniti 70 scanners was found for segmental CS.

Introduction

Recently, the STE method has become more and more common in clinical practice, owing to the improvement of imaging algorithms, improvement of ultrasound technology, and introduction of reference values of deformity parameters and comparability with other methods of deformity assessment.^{1,2} However, unlike magnetic resonance imaging (MRI), echocardiography is more operator-dependent. Image selection is currently required to obtain deformation values, which goes beyond the standard echocardiographic protocol.^{3–5} Despite the attempts made to standardize the parameters of deformations, there are still substantial ranges of deformation measurements from various equipment manufacturers, which hampers direct comparison of results.^{6–14} When comparing the reproducibility of the deformation parameters, the best result is obtained for the global parameters (global longitudinal deformation). The average absolute difference between repeated measurements of various parameters of longitudinal deformation is 1–14%.^{4,8,9,15}

The purpose of this study was to compare the strain and twist parameters measured by Philips scanners with different software using the STE method.

Materials and methods of research

The study involved 36 patients with ACS (unstable angina pectoris, acute myocardial infarction). All patients underwent 12-lead ECG. The presence of Q or non-Q postinfarction focal changes in the myocardium was detected. Echocardiography (echo) was performed on the 7th day of hospitalization by one operator using Philips iE33 ultrasound scanners (software for ASSAY Q-lab version 7.1, 2009) with an S5-1 (1.7–3.5 MHz) transducer (Philips Vetra Sound) and Affiniti 70 (software for automatic ASSAY of heart movement aCMQ, 2019) with an S5-1 transducer (1.7–3.5 MHz). Thus, each patient was examined twice, first with the iE33 device, then with the Affiniti 70 scanner in a 30-minute interval. Scanning and measurement of the main parameters were performed from the same apical and short-axis sections of the left ventricle (LV). Apical sections are represented by two-chambered, four-chambered, and apical long-axis sections. Short-axis sections were scanned at the basal, middle, and apical levels. As a result of echocardiography, the following parameters were obtained: left atrial volume, course LV systolic volume, LV ejection fraction (Simpson), LV myocardium mass. WMA was diagnosed based on echo criterion - systolic thickening of the LV wall. Hypokinesia is a decrease in systolic thickening compared to adjacent segments (or thickening less than 20%), akinesia – the absence of systolic thickening of the studied LV segment.

A high-quality two-dimensional image of echocardiography was used to analyze the deformation of the myocardium. The antero-septal wall was located in the apical long-axis section. The inferior wall of the left ventricle was examined in a two-chamber apical section. A prerequisite for the inferior wall localization was the absence of a right ventricle in the scanning sector. The frame rate for each pair of measurements was the same and varied from 60 to 80 per second. When working with the iE33 scanner, the resulting images were archived on a CD. Obtained data was processed on a personal computer (PC) with the off-line software package QLAB 7.1 (Philips). The Affiniti 70 scanner software made it possible to process and obtain data immediately upon completion of examination (within 10 minutes) without the use of additional programs and a PC. All poor-quality images with drift curves were discarded. In STE mode, the maximum systolic peaks of LS and CS deformity of LV segments (%) were determined. When examining short-axis sections at the level of the mitral valve (basal) and apical segments (apical) based on the rotation curve, the systolic (before the aortic valve closure) and diastolic rotation were determined. Twist was calculated as the difference between apical and basal rotation (°). The twist and untwist indices are the ratio of twist and the size of the long axis of the left ventricle in the apical section (°/centimeter).

Methods of parametric and non-parametric statistics were used for statistical assessment of the obtained data. In the case of a normal distribution (the Kolmogorov–Smirnov test was used for the assessment), the Student's t-test was used to determine the significance of the difference between the mean values. In the absence of a normal distribution of the trait, a comparison was made using the Mann–Whitney U-test. When comparing several independent nonparametric features, the Kruskal–Wallis test was performed. The statistical relationship between random variables was studied when conducting correlation analysis (Spearman's rank correlation). The consistency of the results was assessed using the Bland–Altman method. The method makes it possible to compare the results of measurements performed in two different ways. The fact of the matter is that the difference and the average are calculated for each pair of measurements. The average difference, calculated for all pairs of signs in the data set being investigated, characterizes the systematic divergence of indices, which presence indicates the incomplete correspondence of the results, obtained by different methods, and the standard deviation of differences – the degree of scatter of the results. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The data in the tables are presented as ($M \pm SD$) or Me (25; 75 quartiles).

Results

As a result of the study, the following signs of the examined patients with ACS were obtained (Table 1).

As can be seen from Table 1, no predominance of WMA in anterior or inferior walls has been revealed. Male sex is a known risk factor for coronary heart disease. The size and contractility of the LV are within the normal values.¹⁶

Comparisons were made of peak LS measured by the software of Philips iE33 (Q-lab) and Affiniti 70 (aCMQ) ultrasonic scanners (Table 2).

As can be seen from Table 2, the greatest positive LS relationship was found in the basal segment of the LV inferior wall. Peak LS values as measured by the Affiniti 70 scanner are significantly lower. Moreover, the revealed dependence is characteristic in the segments with the highest sensitivity and specificity for the diagnosis of WMA of the corresponding LV wall.¹⁷

The LS value was analyzed depending on the presence of the WMA of the studied segment. In patients with ACS without WMA of the anterior wall, the LS peak of the antero-septal wall of the LV when scanning with iE33 and Affiniti 70 differed significantly (-15.6 [-18.7 ; -11.7] and -9.1 [-12.5 ; -8.0], respectively, $p < 0.001$) (Fig. 1).

Consequently, the LS values of the antero-septal wall of patients without WMA of the anterior LV wall obtained by the software of Affiniti 70 scanner are significantly lower than normal values.¹⁶

In the presence of WMA of the anterior LV wall ($n = 16$), the magnitude of the LS peak of the middle segment of the antero-septal LV wall when scanned with iE33 and Affiniti 70 did not differ (-6.6 [-10.4 ; -3.8] and -4.3 [-9.2 ; -1.4], respectively, $p > 0.05$). Comparison of LS values of the antero-septal wall in patients with WMA of the anterior LV wall using the Bland–Altman method revealed a shift in the mean value of the absolute error by 3.1% (95% CI: 1.16–5.0%) (Fig. 2).

The location of the values predominantly above the baseline indicates that the software of Affiniti 70 scanner underestimates the low LS values of the LV antero-septal wall.

Comparison of LS of the LV inferior wall in patients without WMA of the inferior wall revealed lower deformity peak values when scanned with Affiniti 70 (-14.8 [-18.6 ; -9.7] and -10.7 [-13.4 ; -7.8], respectively, $p < 0.01$) (Fig. 3).

In patients with WMA ($n = 15$) of the inferior LV wall, no differences in LS of the basal segment of the inferior wall were revealed when scanned with iE33 and Affiniti 70 (-7.2 [-8.6 ; -5.1] and -5.1 [-7.6 ; -3.0], respectively, $p > 0.05$).

The bias in the mean value of the absolute error was 1.46% (95% CI: 4.7–1.8%) (Fig. 4).

As can be seen from Figure 4, for the inferior wall there is less, but still some underestimation of the low LS values of the basal segment of the LV inferior wall remaining when examined with the Affiniti 70 scanner.

Correlation analysis of CS values of the antero-septal and inferior LV walls, measured by iE33 and Affiniti 70 scanners, did not reveal statistically significant relationships in the inferior and antero-septal LV walls ($p > 0.05$).

The differences in the values of the apex rotation are considered, since the latter makes the main contribution to the twisting and untwisting of the LV (Table 3).^{6,18}

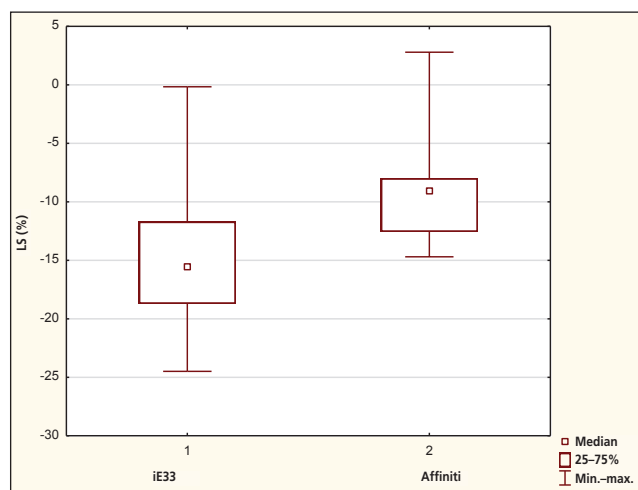


Fig. 1 – Comparison of LS peaks of the middle segment of the antero-septal wall of the examined patients with ACS without WMA of the anterior LV wall ($n = 20$).

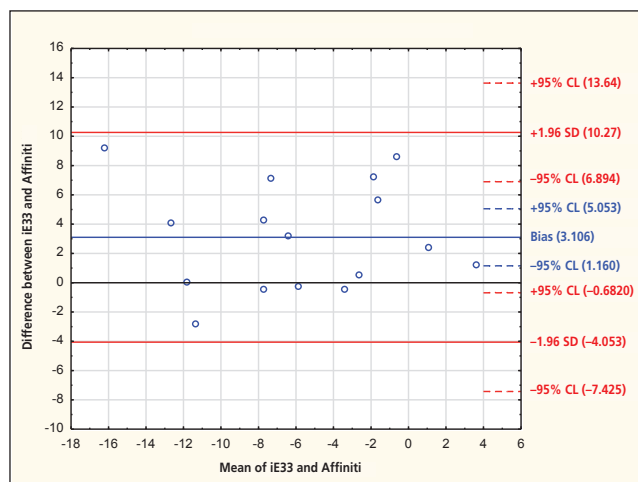


Fig. 2 – Bland–Altman diagram comparing the LS measurements of the middle segment of the antero-septal wall from iE33 and Affiniti 70 scans of the examined patients with ACS with WMA of the anterior LV wall. Here and in Figures 4, 5 and 6 each marker displays a separate pair of data, each marker type corresponds to a separate patient. The solid horizontal line shows the average difference between LS iE33 and Affiniti. The dotted line shows the upper and lower 95% consistency limit. The abscissa axis is the average over a pair of measurements; the ordinate axis is the absolute error. Bias is an offset. SD is the root mean square (standard) deviation. Displacement = 3.1%; upper limit (95% = 5.0%); lower limit (–95% = 1.1%). Standard deviation = 3.6%; standard error = 0.91%.

A moderate positive relationship was found between the twist and untwist parameters, measured with the software of Philips iE33 and Affiniti 70 scanners. There was no statistically significant difference in the parameters.

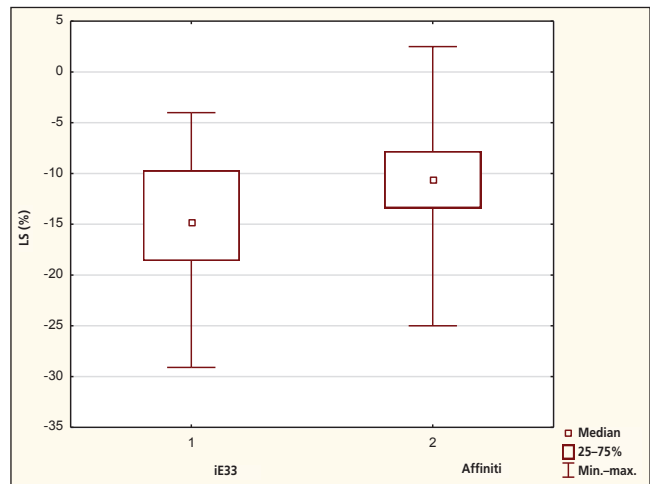
Comparison of the twist index measured by Philips iE33 and Affiniti scanners using the Bland–Altman method revealed a relatively small bias (Fig. 5).

Figure 6 presents a Bland–Altman diagram showing a comparison of the results of measuring the untwist index of the examined patients when scanning with iE33 and Affiniti 70.

Table 1 – Clinical, instrumental, and nosological characteristics of the examined patients with ACS

Index			Value
Mean age, years			63.1±10.0
Gender	Male		28 (77.8%)
	Female		8 (22.2%)
Nosology	Unstable angina pectoris		14 (38.9%)
	Myocardial infarction	Anterior	14 (38.9%)
		Inferior	8 (22.2%)
Wall motion abnormalities Anterior Inferior		No	9 (25%)
		16 (44.4%)	
		11 (30.6%)	
Postinfarct changes on the ECG Anterior Inferior		No	13 (36.1%)
		13 (36.1%)	
		10 (27.8%)	
HR, beats per minute		69.4±11.0	
LA volume index, ml/m ²		33.6±11.6	
Index of MMLV, g/m ²		86.7 (73.3; 109.2)	
Index of ESVLV, mml/m ²		21.2 (14.7; 34.8)	
LVEF, %		55.9±11.8	

EF – ejection fraction; ESVLV – end-systolic volume of left ventricle;
LA – left atrium; MMLV – mass of myocardial left ventricle.

**Fig. 3 – Comparison of LS peaks of the basal segment of the LV inferior wall in patients with ACS without WMA of the inferior wall (n = 21).**

As can be seen in Figure 6, no significant displacement in the untwist index values was found.

Discussion

The purpose of this study was to investigate a type of intra-operator variability, where the software of the

Table 2 – Comparison of the LS sizes of ultrasonic scanners Philips iE33 and Affiniti 70 of the examined patients with ACS

Walls/segments of LV		iE33	Affiniti 70	<i>p</i> ¹	<i>r</i>	<i>p</i> ²
Inferior	B	-10.4 (-16.5; -6.6)	-8.4 (-11.8; -4.6)	<0.01	0.79	<0.001
	M	-12.5 (-14.3; -8.4)	-10.0 (-13.4; -7.3)	>0.05	0.33	<0.05
	A	-13.0 (-18.6; -6.6)	-15.4 (-19.1; -7.5)	>0.05	0.69	<0.001
Antero septal	B	-5.2 (-9.7; -3.5)	-6.8 (-10.0; -4.3)	>0.05	0.25	>0.05
	M	-11.6 (-16.5; -6.6)	-8.3 (-11.6; -3.7)	<0.001	0.56	<0.001
	A	-15.5 (-20.7; -6.3)	-12.3 (-17.8; -8.4)	>0.05	0.43	<0.01

Note: here and in the Table 3 – *p*¹ – statistical significance of the difference in LS of the indicated LV segments; *p*² – statistical significance of Spearman's rank correlation coefficient; *r* – Spearman's rank correlation coefficient.

A – apical (apical segment); B – basal (basal segment); M – middle (middle segment).

Table 3 – Comparison of the values of twist and untwist of the studied examined patients with ACS, measured by the iE33 and Affiniti 70 scanners

Index	iE33	Affiniti 70	<i>p</i> ¹	<i>r</i>	<i>p</i> ²
Systolic apex rotation, °	3.3 (1.3; 5.1)	3.5 (2.0; 5.0)	>0.05	0.47	<0.01
Twist index, °/cm	0.81 (0.43; 1.3)	0.9 (0.6; 1.2)	>0.05	0.49	<0.01
Diastolic apex rotation, °	0.7 (-0.16; 1.7)	0.5 (-0.3; 1.3)	>0.05	0.42	<0.05
Untwist index, °/cm	0.24 (0.11; 0.41)	0.37 (0.15; 0.53)	>0.05	0.38	<0.05

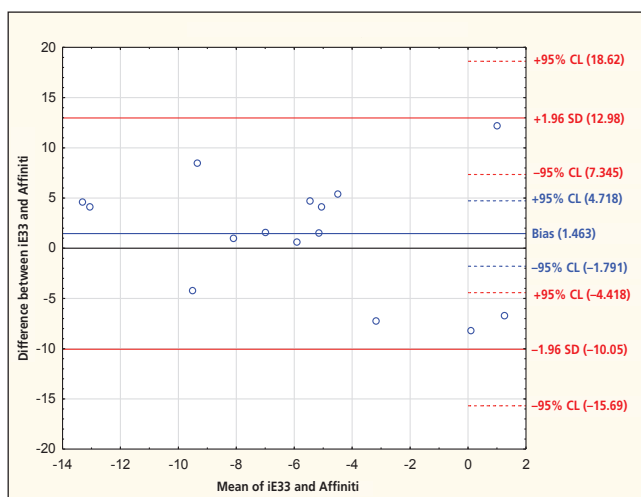


Fig. 4 – Bland–Altman diagram comparing the LS measurements of the basal segment of the inferior wall from iE33 and Affiniti 70 scans of the examined patients with ACS with WMA of the inferior LV wall. Displacement = 1.46%; the upper limit (95% = 4.7%); the lower limit (–95% = –1.8%). Standard deviation = 5.8%; standard error = 1.5%.

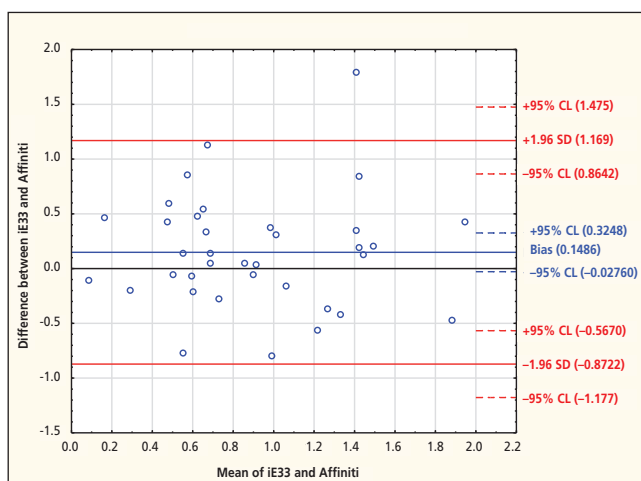


Fig. 5 – Bland–Altman diagram comparing the results of the twist index measurement in the iE33 and Affiniti 70 scans of examined patients with ACS. Displacement = 0.14°/cm; upper limit (95% = 0.32°/cm); lower limit (–95% = 0.03°/cm). Standard deviation = 0.52°/cm; standard error = 0.09°/cm.

ultrasound scanner was the only variable. The study compared the software of Philips: iE33 (Q-lab) systems – a premium device (2009) and the more modern Philips Affiniti 70 (aCMQ) (2019) – an expert class device. With a similar principle of myocardial spots tracking in gray scale, the spatial resolution of the ultrasound image is the main reason for the difference in measured values. The STE method is based on the analysis of the spatial displacement of a spot or point in a grey-scale ultrasound image generated by the interaction between the ultrasound beam and myocardial fibers. Located speckles are the result of the interference of scattered ultrasound from structures smaller than the ultrasound wavelength. With this technology, random noise is filtered out, keeping small, specific and

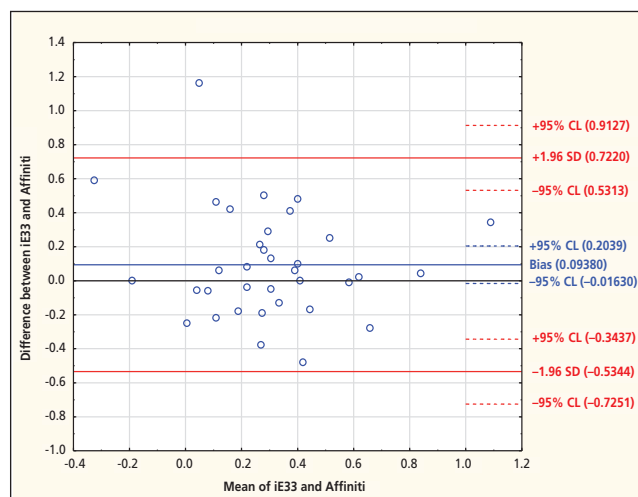


Fig. 6 – Bland–Altman diagram comparing the untwist index measurements from iE33 and Affiniti 70 scans of examined patients with ACS. Displacement = 0.09°/cm; upper limit (95% = 0.2°/cm); lower limit (–95% = 0.02°/cm). Standard deviation = 0.32°/cm; standard error = 0.05°/cm.

temporarily stable areas of the myocardium. Blocks (speckle kernels) can be recorded frame by frame (simultaneously in several zones within the image plane), which gives information about the local displacement, from which the parameters of myocardial function can be obtained.^{1,2}

The most expected result of comparing the deformation of the segments was to obtain similar data. However, as a result of the study, significant differences were revealed. Correlation analysis revealed a significant positive relationship of predominantly LS values, more pronounced in the basal segment of the LV inferior wall. The CS values measured by the software of Q-lab and aCMQ scanners are not related. Despite the satisfactory visualization quality and comparable study conditions, the absence of a relationship between the parameters may indicate difficulties in the assessment and a poor accuracy of measurement of CS. Consequently, the magnitude of segmental CS may have low diagnostic accuracy. Some authors believe that measurement of segmental deformity in the clinical setting should be used with care. This is related to inter-operator variability and imperfection of the current generation STE.^{1,4,9,19–21} Despite the fact that the contraction of circular fibers is the main cause of myocardial rotation, the values of twist and untwist characterize more global deformation processes. This may result in a more comparable twist and unwind result obtained with the software of Q-lab and aCMQ scanners.

The difference in deformity was revealed in the most informative diagnostic segments: the basal inferior and middle antero-septal. Moreover, the differences are detected only in patients without WMA. LS calculated by the software of iE33 is more specific for patients without WMA (mean antero-septal –15.6% and basal inferior –14.8%), which is consistent with the recommended normal value. For Affiniti 70, the same parameters are far below normal (–9.1% and –10.7%, respectively), which is

inconsistent with the amount of deformity in the absence of WMA in the studied segment. Based on the data from previous studies, this may indicate a more accurate segmental value obtained when examining with the software of Q-lab scanner.^{16,17}

The most comparable results of deformity when scanning with iE33 and Affiniti 70 were obtained in patients with WMA. It can be assumed that in the presence of fibrotic changes in the myocardium, the proportion of the “gray, hypoechoic zone” decreases, which contributes to an improvement in spatial resolution in STE. Therefore, in terms of tracking the altered myocardium, software of both systems shows similar results of LS and torsion parameters. This result is not the purpose of this study and may be the subject of future studies.

The revealed scatter of the difference between indicators and mean values are within 2SD, which indicates the consistency of measurements with each other.

The average difference between measurements is insignificant, which acknowledges that there is no systematic discrepancy and indicates that the spread of differences may be due to random measurement errors and method errors.

Conclusion

The most comparable results when working on the Philips iE33 (Q-lab) and Affiniti 70 (aCMQ) scanners were found for the LS of the basal segment of the inferior, middle segment of the antero-septal walls, twist and untwist of the left ventricle of the studied patients with ACS. The greatest intra-operator variability in tracking ultrasound grayscale spots with the software of iE33 and Affiniti 70 scanners was found for segmental CS.

Limitations of the study

The results obtained may have limitations due to the relatively small number of patients involved in the study.

It is not out of the question that the more durable use of iE33 transducer could change the quality of the myocardial imaging in comparison with the more modern Affiniti 70. Besides, the dispersion of deformation values must be the same for LS and CS that is not proved in this study.

The limitation of this study is the lack of randomization when analyzing 2D images of one and the same patient acquired by different scanners. The difficulty of this approach lays in different principles of data-extraction when working with iE33 (Q-lab) and Affiniti 70 (aCMQ).

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. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019;12:1849-1863.
2. Pastore MC, De Carli G, Mandoli GE, et al. The prognostic role of speckle tracking echocardiography in clinical practice: evidence and reference values from the literature. *Heart Fail Rev* 2020;3:10.
3. Kim J, Rodriguez-Diego S, Srinivasan A, et al. Echocardiography-quantified myocardial strain – a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. *Echocardiography* 2017;34:1623–1632.
4. Edvardsen T, Haugaa KH. Strain Echocardiography from Variability to Predictability. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018;11:35–37.
5. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:18.
6. Mądry W, Karolczak MA. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part I. *J Ultrason* 2016;16:135–144.
7. Mądry W, Karolczak MA. Physiological basis in the assessment of myocardial mechanics using speckle-tracking echocardiography 2D. Part II. *J Ultrason* 2016;16:304–316.
8. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:101–117.
9. Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, et al. EACVI-ASE-Industry Standardization Task Force. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:15–24.
10. Yilmaztepe MA, Uçar FM. Layer-specific strain analysis in patients with suspected stable angina pectoris and apparently normal left ventricular wall motion. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16:25.
11. Ünlü S, Mirea O, Pagourelas ED, et al. EACVI-ASE-Industry Standardization Task Force. Layer-Specific Segmental Longitudinal Strain Measurements: Capability of Detecting Myocardial Scar and Differences in Feasibility, Accuracy, and Reproducibility, Among Four Vendors a Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:624–632.
12. Favot M, Courage C, Ehrman R, et al. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J Emerg Med* 2016;17:54–60.
13. Dohi K, Sugiura E, Ito M. Utility of strain-echocardiography in current clinical practice. *J Echocardiogr* 2016;14:61–70.
14. Shiino K, Yamada A, Ischenko M, et al. Intervendor consistency and reproducibility of left ventricular 2D global and regional strain with two different high-end ultrasound systems. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:707–716.
15. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:209–225.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.

17. Shvec DA, Povetkin SV. Quantitative Assessment of Alterations of Regional Contractility of the Left Ventricle in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya* 2018;58:13–22.
18. Nakatani S. Left ventricle rotation and twist: why should we learn? *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:1–6.
19. Joyce E, Hoogslag GE, Kamperidis V, et al. Relationship between Myocardial Function, Body Mass Index, and Outcome after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005670.
20. Elias J, van Dongen IM, Hoebbers LP, et al. Recovery and prognostic value of myocardial strain in ST-segment elevation myocardial infarction patients with a concurrent chronic total occlusion. *Eur Radiol* 2020;30:600–608.
21. Badano LP, Muraru D. The Good, the Bad, and the Ugly of Using Left Ventricular Longitudinal Myocardial Deformation by Speckle-Tracking Echocardiography to Assess Patients After an Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovasc Imaging* 2017;10:e006693.

Prognostic implication of uncontrolled hypertension in hospitalized patients with COVID-19

İbrahim Halil Özdemir^a, Bülent Özlek^b, Mehmet Burak Özen^a,
Ramazan Gündüz^a, Nurullah Çetin^c

^a Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

^b Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı Kocman University, Mugla, Turkey

^c Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

ARTICLE INFO

Submitted: 28. 4. 2021
Revised: 18. 5. 2021
Accepted: 20. 5. 2021
Available online: 29. 11. 2021

Klíčová slova:

Antihypertenzní léčba
COVID-19
Hypertenze
Krevní tlak

SOUHRN

Cíl: Cílem této studie bylo zhodnotit vliv hypertenze (HT) jako kardiovaskulárního rizikového faktoru a anti-hypertenzní léčby na prognózu pacientů s onemocněním COVID-19.

Metody: Do studie bylo zařazeno celkem 117 pacientů s diagnózou onemocnění COVID-19 stanovenou testem PCR z výtěru z nosohltanu. Pacienti byli rozděleni do skupiny hypertoniků a kontrolní skupiny. Zaznamenávaly se výsledky biochemických laboratorních vyšetření, celkový krevní obraz i výsledky vyšetření zobrazovacími metodami. Hodnotila se mortalita pacientů s HT i bez tohoto onemocnění stejně jako vliv antihypertenzní léčby na mortalitu.

Výsledky: Vyšetření hrudníku výpočetní tomografií prokázalo statisticky významně častěji přítomnost density mléčného skla a konsolidace plicní tkáně ve skupině s HT ($p < 0,001$). Pobyt v nemocnici (ve dnech) byl statisticky významně delší ve skupině s HT a častěji bylo rovněž nutné přeložit pacienta na jednotku intenzivní péče ($p < 0,001$). Mortalita pacientů s HT byla vyšší než mortalita pacientů bez tohoto onemocnění ($p < 0,001$). Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v mortalitě skupin podle antihypertenzní léčby ($p = 0,801$).
Závěr: Hypertenze představuje významný rizikový faktor zvyšující mortalitu pacientů s onemocněním COVID-19. Léčba HT byla u většiny pacientů nedostatečná. Zánětlivé parametry byly zvýšené zvláště u pacientů s nedostatečně léčenou HT. U pacientů s nedostatečně léčenou HT existuje vyšší riziko úmrtí. Nejsou k dispozici žádné údaje, z nichž by bylo možno usuzovat, že by užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátorů AT₁ zhoršovalo prognózu. Vysoký krevní tlak při příjmu do nemocnice je významným faktorem a probíhající antihypertenzní léčba se nesmí vysadit.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effect of hypertension (HT) and antihypertensive treatment on prognosis, which is one of the cardiovascular risk factors affecting the prognosis of COVID-19.

Methods: We included 117 patients diagnosed with COVID-19 by nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR). The patients were divided into a hypertensive group and a control group. Biochemical, complete blood count and imaging data of the patients were recorded. Mortality of patients with and without HT was evaluated. The effect of antihypertensive therapy on mortality was evaluated.

Results: In thorax CT, ground glass opacity and pneumonic consolidation were found statistically significantly higher in the hypertensive group ($p < 0,001$). Hospital stay duration (days) of the patients were significantly longer in the hypertensive group and need for intensive care unit was statistically higher in the hypertensive group ($p < 0,001$). Mortality of hypertensive patients was higher than of those without hypertension ($p < 0,001$). There was no statistically significant difference in mortality in antihypertensive treatment groups ($p = 0,801$).

Conclusion: Hypertension is an important risk factor that increases mortality in COVID-19 patients. Uncontrolled hypertension was common in most patients. Inflammatory parameters are higher especially in patients with uncontrolled hypertension. Patients with uncontrolled hypertension have a higher risk of mortality. There is no data to suggesting that the use of ACEI/ARB worsens prognosis. High blood pressure on admission to the hospital is important and the patient's current antihypertensive therapy should not be discontinued.

Keywords:

Antihypertensive treatment
Blood pressure
COVID-19
Hypertension

Address: İbrahim Halil Özdemir, MD, Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Adnan Menderes Mh. 132. Sokak No: 15 45040 Şehzadeler, Manisa, Turkey,
e-mail: dr.ibrahimhalilozdemir@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.062

Introduction

On December 31st 2019 a number of unidentified cases of pneumonia were reported, with epidemiological links to the Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan in Hubei, China.¹ Shortly after, the Center for Disease Control and Prevention of the People's Republic of China isolated a new coronavirus as the causative agent of this epidemic, called the human epithelial cell acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).² On February 12th 2020 the World Health Organization (WHO) named the disease caused by SARS-CoV-2 as the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). On March 11th 2020 the WHO officially announced COVID-19 to be a pandemic.³

The spread rate of the disease and the increase in mortality have caused all studies to focus on this issue. When mortality due to COVID-19 was examined, it was found that patients with cardiovascular risk factors were particularly affected.⁴ Hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerotic vascular diseases were observed more in patients with poor prognosis.^{5–7} Hypertension has come to the fore due to its higher prevalence than other risk factors. In addition, opinions were made that the drugs used in the treatment of hypertension may have harmful side effects in the first period of the pandemic and treatment changes were recommended. This is because in animal studies, the ACE2 receptor was found to be a potential route for SARS-CoV-2 entry into the host cell,⁸ and the most widely used drug group in the treatment of hypertension are angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) / angiotensin receptor blockers (ARB).

In our study, we evaluated the clinical, laboratory, and imaging results of hypertensive COVID-19 patients in Turkey. The relationship between hypertension and mortality in COVID-19 patients and the effect of the choice of antihypertensive treatment on mortality were evaluated.

Methods

This was a single-centered, retrospective, and observational study on adults with COVID-19 at Manisa Merkeze-fendi State Hospital. The data of 117 patients hospitalized between March 20th and April 20th were extracted from electronic medical records and evaluated. 117 patients diagnosed with COVID-19 by positive PCR tests (with SARS-CoV-2 [2019-nCoV] qPCR Detection Kit by Bio-Speedy) were included in our study. The patients were divided into two groups. Those with and without hypertension diagnosis. The patients' application complaints, risk factors, imaging (computed tomography [CT]) results and the antihypertensive drugs they used were recorded. Biochemical and complete blood counts of the patients were recorded. With serial troponin-I and electrocardiography follow-up, the diagnosis of acute coronary syndrome was excluded. Pulmonary embolism causing high D-dimer levels was excluded by computed tomography. Biochemical data, imaging results, and mortality of the two groups were compared. Hypertensive drugs were divided into two groups. ACEI/ARB users and others (aldosterone antagonists, beta blockers, calcium channel blockers, diure-

tics, alpha blockers). Mortality data of these two groups were compared.

Ministry of Health of the Republic of Turkey gave approval for the study. The research protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by Celal Bayar University Medical Faculty Non-Interventional Clinical Trials Ethics Committee (Decision No: 85252386-050.04.04.04-).

Statistical analysis

In calculating the sample of this study conducted for "Prognostic implication of uncontrolled hypertension in hospitalized patients with COVID-19", power was determined by taking at least 0.80 and 1st type error as 0.05 for each variable. The continuous (numeric) variables were presented by descriptive statistics such as mean and standard deviation; whereas the categorical variables were presented by numbers and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check whether the continuous variables showed normal distribution ($n > 50$), and nonparametric tests were used for analysis, as the variables did not show normal distribution. The Mann-Whitney U test was used to compare the measurements by groups. We used the Kruskal-Wallis H test to compare the "CRP and D-dimer measurements" according to the "CT result" and the "hospitalization times" according to the "antihypertensive treatment" and the Bonferroni post-hoc (multiple) comparison tests to determine the different groups. We used the Chi-squared test to determine the correlations between categorical variables. Statistical significance level was set at (α) 5%, and SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver. 24) package software was used for calculations.

Results

Hypertension group consisted of 46 patients, control group consisted of 71 patients. There was no statistically significant difference in age, female gender, smoking, alcohol use and body mass index between the groups. Systolic blood pressure (p : 0.05) and diastolic blood pressure (p < 0.001) were statistically higher in the hypertensive group. The symptoms of fever, cough and shortness of breath were statistically significantly higher in the hypertensive group (p < 0.001). Cough (80.4%) was the most common symptom in the hypertensive group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of other risk factors (diabetes mellitus, anemia, renal failure, coronary artery disease, peripheral vascular disease, chronic heart failure, hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease). In thorax CT, ground glass opacity, and pneumonic consolidation were found statistically significantly higher in the hypertensive group (p < 0.001). Hospital stay duration (days) of the patients was significantly longer in the hypertensive group and the need for intensive care unit was statistically higher in the hypertensive group (p < 0.001) (Table 1). Mortality of hypertensive patients was higher than of those without hypertension (p < 0.001) (Table 1).

D-dimer (p < 0.001), troponin-I (p < 0.001), CRP (p : 0.032) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) (p : 0.049) were statistically significantly higher in the hypertensive

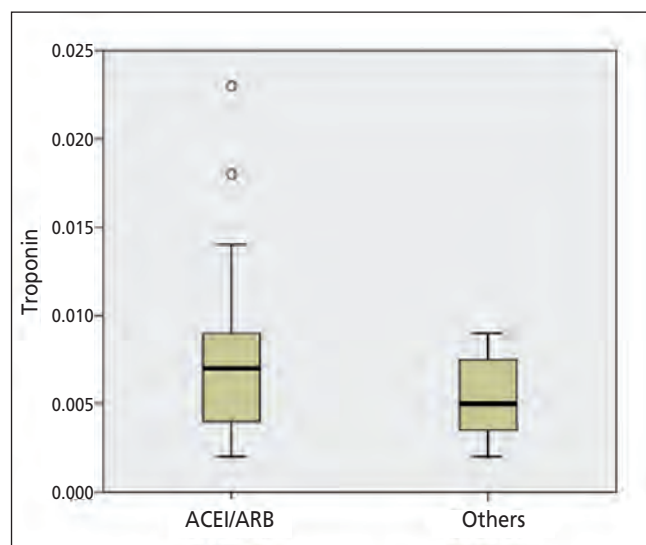


Fig. 1 – Troponin I levels in antihypertensive groups.

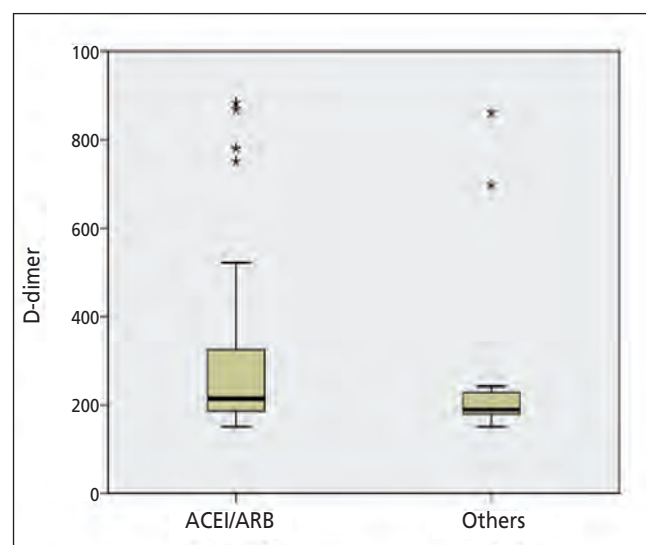


Fig. 2 – D-dimer levels in antihypertensive groups.

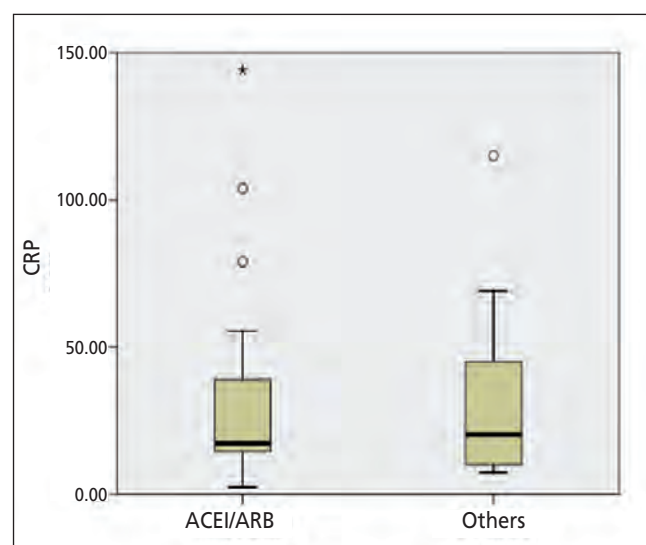


Fig. 3 – CRP levels in antihypertensive groups.

Table 1 – Baseline characteristics of study population

	Patients with hypertension (n = 46)	Patients without hypertension (n = 71)	p-value
Age, years	50.86±24.6	49.65±18.1	0.113
Female sex, n (%)	21 (45.6)	33 (46.4)	0.412
Smoking, n (%)	12 (26.1)	20 (28.2)	0.556
Alcohol use, n (%)	4 (8.7)	7 (9.8)	0.341
Body mass index, kg/m ²	28.9±2.3	29.4±1.9	0.267
Systolic blood pressure, mm Hg	165±20	130±15	0.050
Diastolic blood pressure, mm Hg	95±15	70±10	<0.001
Heart rate, bpm	86±26	79±32	0.118
Symptoms at admission, n (%)			
Fever	35 (76.1)	41 (57.7)	<0.001
Cough	37 (80.4)	36 (50.7)	<0.001
Shortness of breath	16 (34.8)	11 (15.5)	<0.001
Headache	4 (8.7)	6 (8.5)	0.449
Diarrhea	2 (4.3)	4 (5.6)	0.387
Fatigue, tiredness	6 (13)	9 (12.7)	0.348
Muscle ache	9 (19.6)	12 (16.9)	0.229
Sore throat	8 (17.4)	12 (16.9)	0.203
Chest pain	1 (2.2)	2 (2.8)	0.184
Comorbidities, n (%)			
Diabetes mellitus	6 (13)	9 (12.7)	0.348
Anemia	2 (4.3)	4 (5.6)	0.387
Renal failure	4 (8.7)	7 (9.8)	0.477
Dialysis	0	0	–
Coronary artery disease	3 (6.5)	5 (7)	0.324
PCI/CABG	1 (2.2)	3 (4.2)	0.275
Peripheral vascular disease	1 (2.2)	2 (2.8)	0.184
Chronic heart failure (HFrEF)	1 (2.2)	2 (2.8)	0.184
Hyperlipidemia	3 (6.5)	5 (7)	0.324
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (6.5)	7 (9.8)	0.498
Thorax CT findings, n (%)			
No significant finding	6 (13)	38 (53.5)	<0.001
Ground glass opacity	36 (78.3)	31 (43.7)	<0.001
Pneumonic consolidation	4 (8.7)	2 (2.8)	<0.001
Need for intensive care unit, n (%)	29 (63)	21 (29.6)	<0.001
Hospital stay duration (days)	10.94±2.83	8.14±2.48	<0.001
Mortality, n (%)	17 (36.9)	9 (12.7)	<0.001

±SD – standard deviation.

CABG – coronary artery bypass graft; CT – computed tomography; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; PCI – percutaneous coronary intervention.

Table 2 – Laboratory data of population

	Patients with hypertension (n = 46)	Patients without hypertension (n = 71)	p-value
Urea, mg/dL	52±17	69±22	0.345
Serum creatinine, mg/dL	1.12±0.62	1.23±0.54	0.089
Serum potassium, mmol/L	3.8±0.6	4.1±0.4	0.402
Serum calcium, mg/dL	9.2±0.3	9.0±0.6	0.399
Uric acid, mg/dL	5.6±2.8	6.8±1.9	0.585
Albumin, g/dL	4.1±0.3	4.3±0.2	0.341
Aspartate transaminase, u/L	32±11	21±20	0.246
Alanine transaminase, u/L	27±16	22±17	0.281
D-dimer, ng/mL	309.98±229.44	180.27±82.84	<0.001
Troponin, ng/mL	0.012±0.04	0.003±0.00	<0.001
Ferritin, ng/mL	92.49±106.29	60.91±54.93	0.276
Hemoglobin, g/dL	11.8±1.4	11.3±1.2	0.181
Leukocyte, × 10 ³ /μL	6.71±3.04	6.43±2.27	0.886
Lymphocyte, × 10 ³ /μL	1.44±0.86	1.56±0.98	0.143
C-reactive protein (CRP), mg/L	32.37±32.01	28.18±23.8	0.032
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), (uL)	3.65±1.86	3.12±2.11	0.049

±SD – standard deviation.

Table 3 – Comparison of laboratory data and mortality of ACEI/ARB and other antihypertensive drugs groups

	ACEI/ARB (n = 32)	Other anti-hypertensive drugs (n = 14)	p-value
C-reactive protein (CRP), mg/L	31.12±32.03	35.52±33.28	0.743
D-dimer, ng/mL	315.92±227.81	294.81±244.06	0.341
Troponin-I, ng/mL	0.015±0.004	0.011±0.003	0.187
Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), uL	3.59±1.61	3.68±1.53	0.264
Mortality, n (%)	12 (37.5)	5 (35.7)	0.801

±SD – standard deviation.

group. There was no statistically significant difference between the two groups in other parameters (urea, serum creatinine, serum potassium, serum calcium, uric acid, albumin, aspartate transaminase, alanine transaminase, ferritin, hemoglobin, leukocyte, lymphocyte) (Table 2).

Hypertensive patients mostly used angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) / angiotensin II receptor blockers (ARB) class drugs (69.6%). There was no statistically significant difference in mortality in antihypertensive treatment groups (p : 0.801) (Table 3).

There was no statistically significant difference in troponin I (p : 0.187) (Fig. 1), D-dimer (p : 0.341) (Fig. 2), CRP (p : 0.743) (Fig. 3) and NLR (p : 0.264) levels between antihypertensive treatment groups (Table 3).

Discussion

The number of patients infected with COVID-19 is growing rapidly worldwide. COVID-19 is detected in all age groups. Studies have shown that mortality increases with increasing age. The reason for this is thought to be that cardiovascular risk factors increase with increasing age. Guan et al. on 1099 COVID-19 cases in China reported hypertension to be observed in 15% of all cases, in 24% of severe cases, and 13% of mild cases.⁹ The most common risk factor seen in our patients was hypertension (39.3%). It suggests that patients with hypertension experience more severe COVID-19. In our study, we found that hypertensive patients had longer hospitalization and treatment periods. Most of the patients in need of intensive care had hypertension. The mortality of hypertensive patients was statistically higher.

In the initial stage of the COVID-19 outbreak, patients were admitted to the hospital with atypical viral symptoms. Among the symptoms, cough and fever were the most common. Symptoms such as fever, cough, and shortness of breath were statistically higher in the hypertensive patient group. The clinical symptoms of the non-hypertensive patient group were more atypical. This situation seems to be related to the more serious clinical presentation of the hypertensive group. The most important involvement determining the COVID-19 mortality is respiratory system involvement and the pulmonary lesion (ground glass opacity and pneumonic consolidation) was observed higher in the hypertensive group in thorax CT. CT findings have been reported in correlation with the prognosis of patients.¹⁰ In this study, evaluation of CT results of all patients concluded that CRP and D-dimer levels in GGO patients were significantly higher than those without. We found significantly higher D-dimer levels in patients with hypertension than those who did not suffer from hypertension. D-dimer levels correlate with the severity of the disease.¹¹ Intermittent D-Dimer can be followed for prognosis.

Matsumoto et al. reported that the CRP levels revealed a positive correlation with the severity of lung disease.¹² Higher CRP levels are associated with the severity of inflammation and are not affected by age, gender, or physical condition.¹³ The CRP levels were significantly higher in hypertensive patients compared to others. CRP levels are thought to vary depending on the course of pulmonary disease. Measuring and monitoring CRP levels in the early stages can help to appreciate the severity of the course of COVID-19. Another value that indicates the patient's inflammatory status is neutrophil lymphocyte ratio (NLR).¹⁴ Qin et al. reported severe COVID-19 cases to have higher neutrophil counts but lower lymphocyte counts compared to non-severe cases, suggesting that NLR tends to be higher in patients with severe infection.¹⁵ The NLR levels of our hypertensive patients were significantly higher as well. The inflammatory response is impaired in COVID-19 patients. COVID-19 induced neutrophil production and lymphocyte apoptosis may accelerate. An increase in neutrophil count and a decrease in lymphocyte count were observed in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infected patients, which were similar to the SARS-CoV-2 virus. This change is

remarkable especially in patients who died due to MERS-CoV.^{16,17} Since NLR can be quickly calculated, clinicians can identify high-risk COVID-19 patients at early stages. In hypertensive patients diagnosed with COVID-19, it can provide valuable information about the severity of the inflammation process. It is safe to assume that it would be lower in early stage COVID-19 patients.

It is known that there is a relationship between inflammation and blood pressure. Studies have shown that the increase in inflammatory markers has an increased effect on blood pressure.^{18,19} It causes endothelial dysfunction due to high blood pressure.²⁰ Vascular endothelial function is closely related to inflammation.²¹ The synergistic effect of high blood pressure and inflammation may increase endothelial dysfunction. In a study found that the interactions between inflammatory markers and blood pressure had an effect on hospital outcome.²² It was found that the blood pressure of the patients during the first admission to the emergency service was higher in the hypertensive patient group. High blood pressure and increased inflammatory mediators in the hypertensive patient group may have contributed to the increase in endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction has been shown to be associated with microvascular thrombosis and prothrombotic state in COVID-19 patients.²³ With the prothrombotic effect, hypertensive patients need higher mean blood pressure levels for perfusion of vital organs than normotensive patients.

Troponin-I levels have been reported to be a strong indicator of prognosis in COVID-19 patients. It was observed that troponin-I levels of patients who were followed up in intensive care unit due to severe COVID-19 were higher than of patients with mild clinical course.²⁴ High troponin-I levels were detected in our hypertensive patients. Our hypertensive patients did not have a history of coronary artery disease or cardiomyopathy. In patients with serial angina, electrocardiography, and troponin-I follow-up, there was no evidence of acute coronary syndrome, but an increase in mild and non-progressive troponin-I levels was observed in hypertensive patients. Direct (not coronary) myocardial injury appears to be the most common mechanism due to viral myocarditis or systemic inflammation. We observed higher troponin-I levels, especially in hypertensive patients with high mortality. Aggressive treatment may be considered for patients at high risk of myocardial ischemia.

Antihypertensive treatments were held responsible for the high mortality rate of hypertensive patients. During the early stages of the outbreak, Lei Fang et al. reported that CCB should be preferred instead of ACEI or ARB in COVID-19 patients due to the increase of worsened clinical outcomes.²⁵ The hypothesis behind this recommendation was that the entry point of the SARS-CoV-2 was the ACE2 receptor and that ACEIs and ARBs had the potential to upregulate ACE2. Thereupon, some medical centers have proposed to stop the use of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. With increasing experience on COVID-19 and obtaining more patient data, this proposal turned out to be wrong. Studies show that daily intake of antihypertensive medications by COVID-19 patients should not be discontinued and ACEI/ARB class drugs may have mortality-reducing effects.^{26,27}

In our study, no relation was found between antihypertensive drug type and mortality. We did not find any difference according to the antihypertensive treatment type in terms of CRP, troponin-I, D-dimer levels which we evaluated as a prognosis indicator in hypertensive patients. In a meta-analysis including 27 studies; the exposure to ACEI/ARB did not increase the risk of all-cause mortality among patients with COVID-19.²⁸ Conversely, exploratory analysis in studies involving hypertensive patients showed an association between ACEI/ARB and a significant reduction in mortality risk. In another meta-analysis that included 59 studies, use of an ACEI/ARB in COVID-19 patients was significantly associated with lower odds or hazard of mortality compared with non-use of ACEI/ARB.²⁹ In another study analyzing 4069 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and hospitalized at 34 clinical centers, the use of neither ACE-I nor ARB was associated with mortality.³⁰ It seems wise to continue the current antihypertensive treatment that keeps blood pressure under control following the recommendations of international scientific communities (e.g. the European Society of Cardiology, Hypertension Canada, The Canadian Cardiovascular Society, UK Renal Association and the International Society of Hypertension).

Study limitations

This study has several limitations. First, the number of patients included in the study is low. Second, ACEI/ARB was considered as a group, so it did not have the power to detect if there was a different effect between ACEI and ARB. Third, since the retrospective nature of this study, some parameters were not available in all patients, and in-hospital medications might be not fully recorded.

Conclusion

Considering its rapid clinical course, the risk factors of COVID-19 need to be evaluated at initial hospital admission as soon as possible. Hypertension per se is not a risk factor for COVID-19. The hypertensive patients had higher inflammatory markers and longer hospitalizations compared to patients with other risk factors. One may conclude that hypertension should be given particular attention in initial evaluation. Uncontrolled hypertension was common in most patients. Inflammatory parameters are higher especially in patients with uncontrolled hypertension. CRP and D-dimer levels both seem to be especially crucial in the follow-up. The patients with uncontrolled hypertension have a higher risk of mortality. It should be kept in mind that all patients may have mildly elevated troponin-I levels, which is more likely to be related to viral myocardial damage rather than acute coronary syndrome. There is no data to suggest that the use of ACEI/ARB worsens prognosis.

Conflict of interest

None declared.

Funding information

None declared.

Financial disclosure

None declared by the authors.

Acknowledgements

None declared by the authors.

Author contributions

Idea/concept: İ. H. Özdemir, N. Çetin; design: İ. H. Özdemir, M. B. Özen, R. Gündüz; data collection/processing: R. Gündüz, M. B. Özen; analysis/interpretation: İ. H. Özdemir, N. Çetin; literature review: M. B. Özen, R. Gündüz; drafting/writing: İ. H. Özdemir, N. Çetin; critical review: İ. H. Özdemir, M. B. Özen

References

- Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:313–319.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733.
- Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;368:m1036.
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110–118.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020;395:497–506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)* 2020;395:507–513.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;133:1025–1031.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.e8.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720.
- Lee KS. Pneumonia Associated with 2019 Novel Coronavirus: Can Computed Tomographic Findings Help Predict the Prognosis of the Disease? *Korean J Radiol* 2020;21:257–258.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–847.
- Matsumoto H, Kasai T, Sato A, et al. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2019;34:1961–1968.
- Bilgicir O, Bilgicir F, Calan M, et al. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:97–101.
- Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016;10:702.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12 : ciaa248. Published online 2020 Mar 12. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, et al. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: A cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2019;29:48–50.
- Leist SR, Jensen KL, Baric RS, Sheahan TP. Increasing the translation of mouse models of MERS coronavirus pathogenesis through kinetic hematological analysis. *PLoS One* 2019;14:e0220126.
- Magen E, Mishal J, Paskin J, et al. Resistant arterial hypertension is associated with higher blood levels of complement C3 and C-reactive protein. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:677–683.
- Hosford-Donovan A, Nilsson A, Wåhlin-Larsson B, Kadi F. Observational and mechanistic links between C-reactive protein and blood pressure in elderly women. *Maturitas* 2016;89:52–57.
- Perticone F, Maio R, Perticone M, et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation* 2010;122:379–384.
- Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003;17:223–230.
- Amar J, Touront N, Ciron AM, Pendaries C. Interactions between hypertension and inflammatory tone and the effect on blood pressure and outcomes in patients with COVID-19. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021;23:238–244.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med* 2020;9:1417.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
- Wang Y, Chen B, Li Y, et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:1370–1377.
- Desai A, Voza G, Paiardi S, et al. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy. *Int J Cardiol* 2021;324:249–254.
- Caldeira D, Alves M, Gouveia E Melo R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;31:100627.
- Hasan SS, Kow CS, Hadi MA, et al. Mortality and Disease severity. Among COVID-19 Patients Receiving Renin-Angiotensin System Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:571–590.
- RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: Findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascular pharmacology. Vasc Pharmacol* 2020;135:106805.

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 2x 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 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x 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 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoaguliem. 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 antikoagulanty 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. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **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 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 zvracení aktivní apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEGL, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 15.4.2021 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte 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-0165

Akútna pľúcna embólia

(Acute pulmonary embolism)

Margita Belicová, Dana Prídavková, Veronika Jankovičová, Miloslav Krajčík, Marian Mokáň

I. interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica, Martin, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 5. 2021

Přepřevzat: 12. 9. 2021

Přijat: 17. 9. 2021

Dostupný online: 22. 11. 2021

Klíčové slová:

Hlboká žilová tromboza

Pľúcna embólia

Predispozičné rizikové faktory

Žilový tromboembolizmus

SÚHRN

Úvod: Pľúcna embólia je relatívne časté a nebezpečné ochorenie s variabilnou manifestáciou od benignej až po fatálnu. Autori v retrospektívnej štúdii prezentujú, ako sa počas posledných 25 rokov menil výskyt, diagnostika a liečba pľúcnej embólie.

Metódy: Autori vychádzali z dokumentácie 860 (432 mužov) pacientov s potvrdenou pľúcnu embóliou, ktorí boli hospitalizovaní v čase od januára 1996 do decembra 2020 na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. Zamerali sa na výskyt, rizikové faktory, diagnostiku a liečbu pľúcnej embólie v jednotlivých rokoch v tomto časovom období.

Výsledky: Pacienti s potvrdenou pľúcnu embóliou tvorili 1,04 % zo všetkých hospitalizovaných pacientov v uvedenom časovom období s priemerným vekom 63,9 (SD – 16,98). Priemerný vek mužov 59,6 (SD – 14,71) bol oproti ženám 68,4 (SD – 16,88) nižší. Na základe rizikovej stratifikácie podľa odporúčení Európskej kardiologickej spoločnosti pacienti s pľúcnu embóliou a vysokým rizikom tvorili 13,2 %, so stredným rizikom 40,9 % a nízkym rizikom 45,9 %. Zdroj pľúcnej embólie bol odhalený u 42,6 % a rizikové faktory žilového tromboembolizmu u 52,4 % pacientov a systémová trombolýza bola podaná u 19,5 % zo všetkých pacientov s pľúcnu embóliou. Intrakraniálne krvácanie ako komplikácia systémovej trombolýzy sa vyskytla u 1,1 % pacientov. Včasná (hospitalizačná) mortalita na pľúcnu embóliu bola 6,9 %.

Záver: Autori potvrdili narastajúcu incidenciu pľúcnej embólie, klesajúcu incidenciu pľúcnej embólie s vysokým rizikom, znižujúcu sa včasnú mortalitu na pľúcnu embóliu, nepotvrdili narastajúci priemerný vek pacientov s pľúcnu embóliou.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Pulmonary embolism is relatively a frequent and dangerous disease with varied manifestations ranging from benign to fatal. The authors in a retrospective study presented a change in the incidence, diagnosis, and treatment of pulmonary embolism during the last 25 years.

Methods: The authors performed a retrospective analysis of 860 (432 men) patients with definitely confirmed pulmonary embolism, who were hospitalized at the Department of Internal Medicine of University Hospital in Martin from January 1996 to December 2020. The source of information about patients were their medical documentations. The authors pointed view on an incidence, risk factors, diagnosis and treatment of pulmonary embolism during presented period.

Results: The patients with confirmed pulmonary embolism created 1.04% of all hospitalized patients with average age 63.9 (SD – 16.98). The average age of men 59.6 (SD – 14.71) was lower compared with women 68.4 (SD – 16.88). Based on the European Society of Cardiology risk stratification, there were pulmonary embolism with high risk in 13.2%, intermediate risk in 40.9% and low risk in 45.9% patients. The source of thrombosis was detected in 42.6% and risk factors for venous thromboembolism in 52.4% of them. 19.5% of all patients with pulmonary embolism were treated with systemic thrombolysis and intracranial bleeding occurred in 1.1% of them. Pulmonary embolism related early mortality rate was 6.9%.

Conclusions: The authors confirmed increasing annual incidence of pulmonary embolism, decreasing annual incidence of massive pulmonary embolism, decreasing pulmonary embolism related mortality rate, but not increasing average age of patients with pulmonary embolism during presented period.

Keywords:

Deep vein thrombosis

Predisposing risk factors

Pulmonary embolism

Venous thromboembolism

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Margita Belicová, PhD., I. interná klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica, Kollárova 2, 03659 Martin, Slovensko, e-mail: mbelicova@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.109

Úvod

Akútna pľúcna embólia (PE) je častým a nebezpečným ochorením a napriek pokrokom v prevencii, diagnostike a liečbe má stále neakceptovateľne vysokú mortalitu. Jej diagnostika je aj dnes ťažká, a pri prvom vyšetrení je často prehliadnutá alebo chybné diagnostikovaná hlavne u polymorbidných pacientov s preexistujúcimi kardiopulmonálnymi ochoreniami, ale tiež u pacientov bez zrejmých predisponujúcich rizikových faktorov.¹ Odhaduje sa, že v USA s populáciou okolo 330 milióna obyvateľov je ročne PE príčinou smrti u viac ako 300 000 pacientov a na základe výsledkov z epidemiologického modelu vychádzajúceho zo šiestich európskych krajín s populáciou 454,4 milióna obyvateľov bola ročne PE príčinou smrti u viac ako 370 000 pacientov.^{2,3} Z údajov tohto epidemiologického modelu ďalej vyplýva, že 34 % pacientov zomrelo náhle v priebehu niekoľkých hodín od začiatku príhody, teda skôr ako bola PE diagnostikovaná alebo sa prejavil efekt podanej liečby. V ďalšej skupine pacientov, ktorí zomreli krátko po akútnej príhode, bola u 59 % z nich diagnostikovaná PE na pitve a len u 7 % z nich bola PE správne diagnostikovaná pred smrťou.³ Navzdory narastajúcej incidencii PE, incidencia masívnej PE ako aj hospitalizačná mortalita na PE postupne klesá.⁴ Na druhej strane k nárastu incidence PE a tým čiastočne aj k poklesu jej mortality môže viesť v dnešnej modernej ére naddiagnostikovanie PE pri nadmerne používaných a zle vyhodnotených zobrazovacích vyšetreniach.⁵ Uvedené nás viedlo k retrospektívnej analýze pacientov s PE, ktorí boli hospitalizovaní za posledných 25 rokov na našom pracovisku. Zamerali sme sa na výskyt, rizikové faktory, diagnostiku a liečbu PE v tomto časovom období.

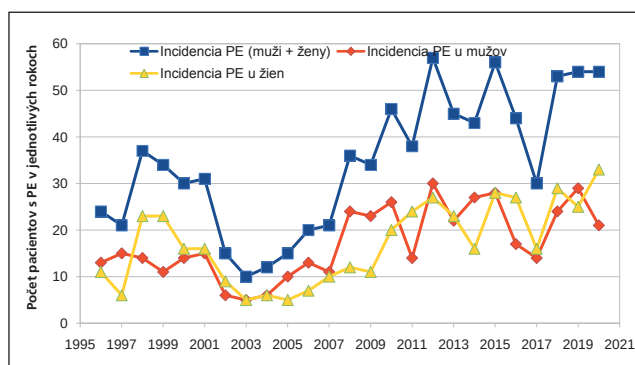
Materiál a metodika

V práci sme vychádzali z dokumentácie pacientov, ktorí boli v čase od januára 1996 do decembra 2020 hospitalizovaní s PE na I. internej klinike Univerzitnej nemocnice v Martine. V tomto časovom období bolo hospitalizovaných celkovo 82 545 pacientov, z toho 860 (432 mužov) s PE. Z laboratórnych vyšetrení sa D-dimér do roku 2004 vyšetroval semikvantitatívne, následujúce roky kvantitatívne, za hraničnú hodnotu sa pokladala hodnota 0,5 mg/l, a od roku 2014 sa hraničné hodnoty D-diméru korigovali od 50. roku života na vek pacientov. Transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca bolo do roku 2008 vykonané v deň prijatia u všetkých hemodynamicky nestabilných pacientov (hypotenzných a šokových), ale aj u pacientov hemodynamicky stabilných, u ktorých sa zvažovalo podanie trombolytickej liečby a vyšetrenie sa opakovalo za 24 hodín po jej podaní. U zvyšných hemodynamicky stabilných pacientov, ktorí boli liečení antikoagulačnou liečbou, sa TTE vyšetrenie srdca realizovalo počas hospitalizácie alebo v deň prepustenia. Od roku 2008 sa TTE vyšetrenie srdca využíva v rizikovej stratifikácii pacientov s PE podľa aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC). Na vylúčenie/potvrdenie hlbokej žilovej trombózy (HŽT) na dolných končatinách sa využívala kompresná ultrasonografia (USG). V rokoch 1996–2004 sa zo zobrazovacích metód na definitívne po-

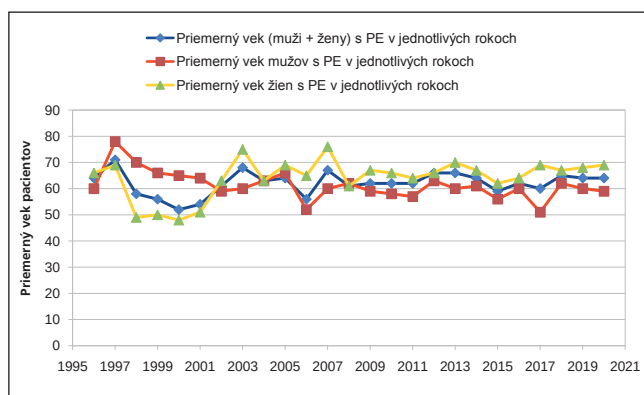
tvrdenie PE využívala perfúzna scintigrafia pľúc alebo klasická invazívna pulmoangiografia. Od roku 2005 sa ako hlavná diagnostická metóda pri podozrení na PE používala pulmografia pomocou počítačovej tomografie (CTPA), ktorá v posledných rokoch úplne nahradila invazívnu pulmoangiografiu. V špecifických situáciách sa na definitívnu diagnostiku PE naďalej používala perfúzna scintigrafia pľúc v prípade, že rtg snímka hrudníka je bez patológie. V liečbe PE sa používala antikoagulačná liečba alebo systémová trombolýza s prechodom na antikoagulačnú liečbu. Pre systémovú trombolýzu bola používaná altepláza (rtPA, rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu) alebo streptokináza, ktorá bola preferovaná u starších a polymorbidných pacientov, na ktorú nadväzoval i.v. podávaný nefrakcionovaný heparín a antagonistu vitamínu K. Ako antikoagulačná liečba bol nefrakcionovaný heparín (UFH) podávaný i.v. v neskorších rokoch postupne nahrádzaný nízkomolekulárnymi heparínmi (LMWH) a fondaparinuxom podávanými s.c. nasledovanými antagonistom vitamínu K. Od roku 2015 je antagonistu vitamínu K postupne nahrádzaný novými non-vitamín K dependentnými perorálnymi antikoagulanciami (NOAK). Všetky dáta prezentovaných pacientov sú archivované v našej nemocnici.

Výsledky

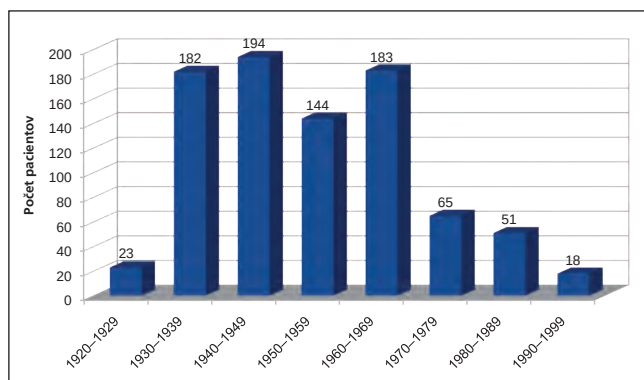
Pacienti s definitívne potvrdenou PE tvorili 1,04 % zo všetkých hospitalizovaných pacientov na našom pracovisku v tomto časovom období. Na obrázku 1 je znázornená incidencia všetkých pacientov s PE a osobitne incidencia PE u mužov a žien v jednotlivých rokoch. Na obrázku 2 je znázornený priemerný vek pacientov s PE v jednotlivých rokoch a osobitne u mužov a žien s PE. Priemerný vek pacientov s PE bol 63,9 (SD – 16,98), pričom priemerný vek mužov 59,6 (SD – 14,71) bol oproti ženám 68,4 (SD – 16,88) nižší. Na obrázku 3 je znázornená incidencia PE u pacientov podľa roku narodenia. Zo symptómov, ktoré sa väčšinou kombinovali, sme vyhodnocovali dominujúci symptóm, prítomný pri prvom vyšetrení pacientov so suspektou PE. Najčastejším symptómom bola dýchavica, bola prítomná u 484 (56,3 %) pacientov, ďalej bolesti na hrudníku u 209 (24,4 %), synkopa u 91 (10,5 %), hemoptýza u 40 (4,6 %) a u 36 (4,2 %) pacientov bola prvým prejavom PE zástava srdca, vyžadujúca kardiopulmonálnu resuscitáciu. Podľa iniciálnej rizikovej stratifikácie (zhodnotenia závažnosti PE a rizika včasného úmrtia) vychá-



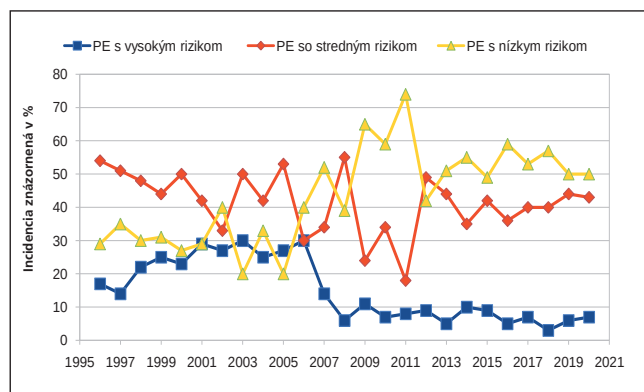
Obr. 1 – Incidencia pľúcnej embólie v jednotlivých rokoch



Obr. 2 – Priemerný vek pacientov s pľúcnou embóliou v jednotlivých rokoch a smerodajná odchýlka. Všetci pacienti: 63,9 (SD: 16,98), muži: 59,6 (SD: 14,71), ženy: 68,4 (SD: 16,88).

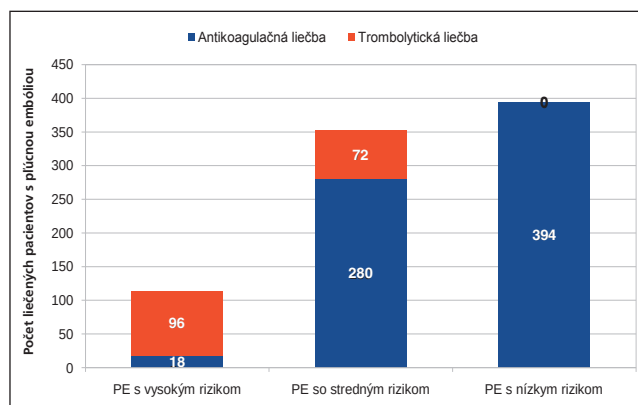


Obr. 3 – Incidencia pľúcnnej embólie u pacientov podľa roku narodenia

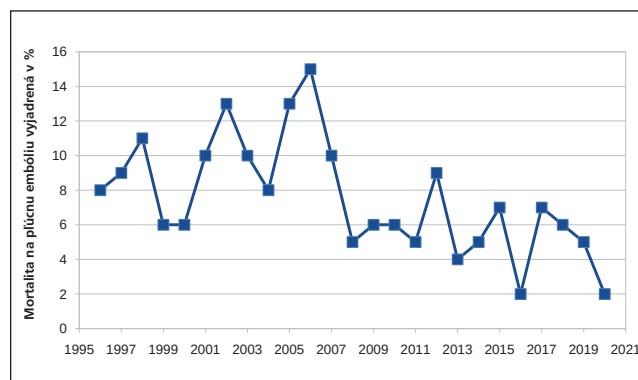


Obr. 4 – Incidencia pľúcnnej embólie podľa rizikovej stratifikácie v jednotlivých rokoch (%)

dzajúc z odporučení ESC bolo 114 (13,2 %) pacientov klasifikovaných ako PE s vysokým rizikom (do roku 2008 ako masívna PE), 352 (40,9 %) pacientov ako PE so stredným rizikom (do roku 2008 ako submasívna PE) a 394 (45,9 %) ako PE s nízkym rizikom (do roku 2008 ako malá PE), čo znázorňuje obrázok 4. Od roku 2014 v klinickej praxi u pacientov s PE a stredným rizikom využívame podrobnejšiu rizikovú stratifikáciu, kde okrem prítomnosti dysfunkcie PK srdca berieme do úvahy aj prítomnosť pridružených ochorení. V tomto časovom období bolo hospitalizovaných 334 pacientov s PE a z nich 134 (40,1 %) pacientov bolo klasifikovaných ako PE so stredným rizikom, z nich 94 (70,1 %) pacientov ako PE s vyšším stredným a 40 (29,9 %) pacientov ako PE s nižším stredným rizikom. Zdroj PE, HŽT na dolných končatinách bola odhalená u 367 (42,6 %) pacientov, žilová trombóza na horných končatinách u 6 (0,7 %) pacientov. Trombus v pravom srdci bol odhalený u 5 (0,6 %) pacientov, až na jedného z nich boli títo pacienti hemodynamicky stabilní. U zvyšných 482 (56,1 %) pacientov HŽT nebola prítomná klinicky, ani potvrdená USG. Predisponujúce rizikové faktory žilového tromboembolizmu (ŽTE) boli zistené u 451 (52,4 %) pacientov. Ako silné rizikové faktory boli zistené fraktúra dolnej končatiny u 57 (12,6 %) pacientov, náhrada bedrového alebo kolenného kĺbu u 7 pacientov (1,5 %), hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo fibriláciu/flutter predsieň počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 43 (9,5 %) pacientov, akútny infarkt myokardu počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 12 (2,7 %), predchádzajúci žilový tromboembolizmus u 51 (11,3 %) pacientov. Ako stredne silné rizikové faktory boli zistené známa malignita u 89 (19,8 %) pacientov, kombinovaná hormonálna antikoncepcia u 56 (12,4 %) žien, postpartálne obdobie u 6 (1,3 %) žien, známy vrodený trombofilný stav u 41 (9,2 %) pacientov. Ako slabé rizikové faktory boli zistené dlhotrvajúca cesta autom/lieťadlom u 29 (6,4 %) pacientov, varixy žíl na dolných končatinách u 60 (13,3 %), diabetes mellitus u 351 (40,8 %) pacientov, arteriálna hypertenzia u 388 (45,1 %) pacientov, nadváha a obezita u 390 (45,3 %) pacientov a ku fajčeniu sa priznalo 280 (32,5 %) pacientov. V mesiacoch november a december v roku 2020 boli hospitalizovaní 4 pacienti



Obr. 5 – Liečba pľúcnnej embólie



Obr. 6 – Hospitalizačná mortalita na pľúcnu embóliu v jednotlivých rokoch (%)

pacientov ako PE s nižším stredným rizikom. Zdroj PE, HŽT na dolných končatinách bola odhalená u 367 (42,6 %) pacientov, žilová trombóza na horných končatinách u 6 (0,7 %) pacientov. Trombus v pravom srdci bol odhalený u 5 (0,6 %) pacientov, až na jedného z nich boli títo pacienti hemodynamicky stabilní. U zvyšných 482 (56,1 %) pacientov HŽT nebola prítomná klinicky, ani potvrdená USG. Predisponujúce rizikové faktory žilového tromboembolizmu (ŽTE) boli zistené u 451 (52,4 %) pacientov. Ako silné rizikové faktory boli zistené fraktúra dolnej končatiny u 57 (12,6 %) pacientov, náhrada bedrového alebo kolenného kĺbu u 7 pacientov (1,5 %), hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo fibriláciu/flutter predsieň počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 43 (9,5 %) pacientov, akútny infarkt myokardu počas predchádzajúcich 3 mesiacov u 12 (2,7 %), predchádzajúci žilový tromboembolizmus u 51 (11,3 %) pacientov. Ako stredne silné rizikové faktory boli zistené známa malignita u 89 (19,8 %) pacientov, kombinovaná hormonálna antikoncepcia u 56 (12,4 %) žien, postpartálne obdobie u 6 (1,3 %) žien, známy vrodený trombofilný stav u 41 (9,2 %) pacientov. Ako slabé rizikové faktory boli zistené dlhotrvajúca cesta autom/lieťadlom u 29 (6,4 %) pacientov, varixy žíl na dolných končatinách u 60 (13,3 %), diabetes mellitus u 351 (40,8 %) pacientov, arteriálna hypertenzia u 388 (45,1 %) pacientov, nadváha a obezita u 390 (45,3 %) pacientov a ku fajčeniu sa priznalo 280 (32,5 %) pacientov. V mesiacoch november a december v roku 2020 boli hospitalizovaní 4 pacienti

(3 ženy a 1 muž) vo veku 32, 65, 72, 72 rokov s PE a stredným rizikom, ktorú prekonal 4 až 5 týždňov od začiatku ochorenia COVID-19, ktoré malo ľahký priebeh, pacienti boli bez respiračných ťažkostí a boli liečení v domácej izolácii. Títo pacienti v čase PE nemali evidentné rizikové faktory ŽTE, boli už bez ťažkostí a plne mobilní. V liečbe PE bola systémová trombolýza podaná u 168 (19,5 %) pacientov, nasledovaná antikoagulačnou liečbou a samostatná antikoagulačná liečba u zvyšných 692 (79,5 %) pacientov. Systémová trombolýza bola podaná u 96 zo 114 (84,2 %) pacientov s PE a vysokým rizikom a u 72 z 352 (20,5 %) pacientov s PE a stredným rizikom a nebola podaná 394 pacientov s PE a nízkym rizikom, čo znázorňuje obrázok 5. Z komplikácií po podaní systémovej trombolýzy sme zaznamenali intrakraniálne krvácanie u 2 (1,1 %) pacientov a u 9 (5,3 %) pacientov hemodynamicky nevýznamné krvácanie (2x krvácanie z gastrointestinálneho traktu a 7x väčšie podkožné hematómy). Antikoagulačná liečba nebola komplikovaná intrakraniálnym krvácaním, u 6 (0,8 %) pacientov boli prítomné väčšie podkožné hematómy. Z laboratórnych vyšetrení u pacientov s PE bola priemerná hodnota D-diméru 8,9 mg/l (norma 0–0,5 mg/l), pričom priemerná hodnota u mužov oproti ženám bola nižšia (7,7 mg/l vs. 9,7 mg/l), negatívna prediktívna hodnota D-diméru v našom súbore pacientov bola 100 %. Priemerná hodnota NT-proBNP u pacientov s PE bola 1 187,6 ng/l (norma 0–450 ng/l), pričom priemerná hodnota u mužov v porovnaní so ženami bola vyššia (1 437,1 ng/l vs. 985,5 ng/l). Priemerná hodnota troponínu I u všetkých pacientov s PE bola 81,2 ng/l (norma 0–19,8 ng/l), pričom priemerná hodnota u mužov oproti ženám bola nižšia (80,5 ng/l vs. 81,7 ng/l). Z celého súboru pacientov s PE bola počas hospitalizácie odhalená nová malignita u 40 (4,6 %) z nich. Počas sledovaného obdobia bolo bez cieľového vyhľadávania odhalených 13 (1,5 %) pacientov s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH), pričom 9 z nich nemalo v anamnéze prekonanú PE a HŽT. Z celkového počtu pacientov s PE počas hospitalizácie zomrelo 60 (6,9 %) pacientov, obrázok 6 znázorňuje včasnú (hospitalizačnú) mortalitu na PE v % v jednotlivých rokoch.

Diskusia

Podľa dostupných údajov patrí PE z kardiovaskulárnych príčin úmrtí dlhodobo tretie miesto po akútnom infarkte myokardu a cievnej mozgovej príhode.⁶ Incidencia PE je pravdepodobne podhodnotená, pretože jej prvým prejavom môže byť neobjasnená náhla smrť.⁷ Údaje z viacerých národných registrov odhalili narastajúcu incidenciu PE^{3,8} a očakáva sa nárast incidence žilového tromboembolizmu na dvojnásobok do roku 2050.⁹ Ako je vidieť na obrázku 1, v našej populácii pacientov incidencia PE ako u mužov, tak aj u žien v jednotlivých rokoch postupne narastala, ich priemerný vek 60–70 rokov sa však v priebehu rokov výraznejšie nemenil, čo vidieť na obrázku 2, od roku 2006 bol priemerný vek mužov oproti ženám nižší. Podľa dostupných údajov je incidencia žilového tromboembolizmu u osôb starších ako 80 rokov minimálne 8x vyššia ako u osôb v piatej dekáde života,¹⁰ ale v našej populácii pacientov (obr. 3) je vidieť vysokú incidenciu PE aj

u pacientov v piatej dekáde života. Tento rozpor však možno čiastočne vysvetliť aj tým, že sme analyzovali len pacientov s PE, nie pacientov s HŽT bez PE. Symptómy a znaky PE sú nešpecifické, varujú nielen od stupňa obštrukcie pľúcneho riečišťa, ale tiež od kardiopulmonálnej rezervy pacienta v čase PE a tiež pridružených chronických ochorení. Hlavným klinickým symptómom PE je dýchavica, väčšinou s náhlym začiatkom, a bolesť na hrudníku, ale tieto symptómy môžu chýbať, alebo nemusia byť dominantné, a môže dominovať široké spektrum symptómov ako kašeľ, synkopa, hemoptýza a iné, ktoré potom komplikujú diagnózu. PE môže dokonca prebiehať asymptomaticky alebo sa odhaliť náhodne v rámci diagnostiky iného ochorenia. Hemodynamická nestabilita u pacientov s PE je prejavom masívnej, väčšinou centrálnej PE alebo prejavom výrazne redukovanej hemodynamickej rezervy pacienta.^{2,7} Synkopa pri PE je tiež asociovaná s vyšším výskytom hemodynamickej nestability a dysfunkcie pravej komory (PK) srdca. Podľa výsledkov z metaanalýz nedávnych štúdií bola PE odhalená až u 17 % pacientov, ktorí boli vyšetřovaní pre synkopu, dokonca aj u pacientov s diagnózami, ktoré by mohli vysvetliť jej príčinu.^{11,12} Pretože synkopa môže byť prvým a častokrát jediným prejavom PE, v rámci jej diferenciálnej diagnostiky by sa vždy malo myslieť aj na PE.¹³ Pretože symptómy PE sú nešpecifické, v jej diagnostike má kľúčové postavenie stanovenie klinickej pravdepodobnosti PE, čo sa môže vykonať pomocou empirického klinického zhodnotenia alebo využitím predikčných nástrojov, ako sú revidované Ženevské alebo Wellsove kritériá klinickej pravdepodobnosti PE.² Pretože mortalita na PE sa pohybuje v širokom pásme, nepresahuje 1 % u asymptomatických pacientov a u pacientov s náhodne odhalenou PE, na druhej strane presahuje 30 % u pacientov s masívnou PE,^{1,14} na určenie vhodného terapeutického manažmentu je nevyhnutná riziková stratifikácia pacientov na základe kritérií jej závažnosti a rizika včasného úmrtia. Iničiálna riziková stratifikácia vychádza z klinických symptómov a znakov hemodynamickej nestability, ktoré poukazujú na vysoké riziko včasného úmrtia a zahŕňa tri formy klinickej manifestácie. 1. zástava srdca, ktorá vyžaduje kardiopulmonálnu resuscitáciu, 2. obštrukčný šok, systolický TK < 90 mm Hg alebo pacient vyžaduje vazopresory na udržanie systolického TK > 90 mm Hg pri dostatočnom srdcovom návrate a súčasne sú prítomné známky orgánovej hypoperfúzie, 3. perzistujúca hypotenzia, systolický TK < 90 mm Hg alebo pokles systolického TK > 40 mm Hg, ktorý pretrváva viac ako 15 minút a nie je spôsobený arytmiou, hypovolémiou alebo sepsou.² Masívna PE zasahuje do cirkulácie aj výmeny plynov, primárnou príčinou úmrtia je zlyhanie PK srdca následkom jej akútneho tlakového preťaženia, preto títo pacienti (PE s vysokým rizikom) vyžadujú okamžitú intervenciu, trombolytickú liečbu alebo trombektómiu s hemodynamickou a respiračnou podporou⁷ a vyšetrenie biomarkerov ako troponíny alebo NT-proBNP pred zahájením liečby nie je indikované.² Zvyšná veľká skupina pacientov s PE, ktorí nemajú prejavy hemodynamickej nestability, vyžaduje ďalšiu (pokročilú) rizikovú stratifikáciu, zhodnotenie dvoch súborov prognostických kritérií a to 1. klinických, zobrazovacích a laboratórnych indikátorov závažnosti PE, ktoré sú väčšinou viazané na prítomnosť dysfunkcie PK srdca a 2. prítomnosť pridružených ochore-

ni a ďalších zhoršujúcich stavov, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť včasnú prognózu pacientov. Z klinických skórovacích systémov, ktoré integrujú závažnosť PE a komorbidity, je v súčasnosti najrozsiahlnejšie validovaný index závažnosti PE (Pulmonary Embolism Severity Index) PESI v pôvodnej alebo zjednodušenej verzii (simplified version) sPESI. Avšak napriek nízkemu PESI alebo sPESI 0 sa súčasne vyžaduje posúdenie funkcie PK srdca pomocou zobrazovacích metód a/alebo biomarkerov. V našej populácii pacientov sme dysfunkciu PK srdca posudzovali pomocou TTE vyšetrenia srdca a z biomarkerov sme stanovovali NT-proBNP a hs troponíny. Prítomnosť dysfunkcie PK srdca či už pomocou laboratórnych biomarkerov alebo zobrazovacou metódou predpokladá horšiu prognózu a je asociovaná so zvýšeným rizikom včasnej mortality aj u hemodynamicky stabilných pacientov, čo by malo viesť k agresívnejšej liečbe, a v niektorých prípadoch k zväženiu systémovej trombolýzy.¹⁵ Ako je vidieť na obrázku 4, v našej populácii pacientov sme zaznamenali postupne klesajúcu incidenciu PE s vysokým rizikom oproti pacientom so stredným a nízkym rizikom. Vo väčšine prípadov je zdrojom PE proximálna HŽT na dolných končatinách, v podstatne menšej miere na horných končatinách. Pomocou USG je HŽT odhalená u 30–50 % pacientov s PE,² čo korešponduje aj s výsledkami v našej populácii pacientov. Potvrdenie proximálnej HŽT u pacientov so suspektou PE oprávňuje lekára zahájiť antikoagulačnú liečbu bez ďalších vyšetrení potrebných na potvrdenie PE, treba však zdôrazniť, že u týchto pacientov je potrebné vykonať rizikovú stratifikáciu včasnej mortality rovnako ako pri dokázanej PE.² U pacientov s PE počas TTE vyšetrenia srdca môže byť odhalený trombus v PK srdca, jeho prevalencia u neselektovaných pacientov je síce menej ako 4 %, ale u hemodynamicky nestabilných pacientov je to 7–18 %.¹⁶ Hlavným cieľom liečby PE je odstrániť obštrukciu v pľúcnych artériách. Je dobre známe, že trombolytická liečba vedie k rýchlejšiemu odstráneniu obštrukcie, čo je sprevádzané redukciou/ústupom dilatácie PK srdca oproti sólo liečbe UFH. Najväčší benefit majú pacienti s PE, ak sa trombolytická liečba podá do 48 hodín od nástupu symptómov, možno ju však podať až do 6–14 dní od nástupu symptómov. Benefit trombolytickej liečby je nespochybniteľný u pacientov s PE a vysokým rizikom, ktorí sú hemodynamicky nestabilní,² u hemodynamicky stabilných pacientov s PE a stredným rizikom bol skúmaný jej účinok v štúdií PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis trial). Z výsledkov vyplynulo, že síce trombolytická liečba bola asociovaná so signifikantnou redukciou rizika rozvoja hemodynamickej nestability, na druhej strane na trombolytickej liečbe bolo prítomné zvýšené riziko závažného intra- aj extrakraniálneho krvácania bez zníženia rizika mortality,¹⁷ hoci podľa výsledkov z metaanalýz došlo prekvapivo k poklesu mortality na PE a tiež celkovej mortality o 50–60 % u pacientov po podaní trombolytickej liečby.¹⁸ Z uvedených záverov vyplýva, že okamžitá primárna reperfúzna liečba systémovou trombolýzou stále nie je indikovaná u všetkých pacientov s PE a stredným rizikom. Títo pacienti, špeciálne pacienti s PE a stredným vyšším rizikom (ďalšia stratifikácia podľa PESI), by mali byť na začiatku 48–72 hodín liečenia intravenózne podávaným UFH a prísne monitorovaní, a v prípade rozvoja hemodynamickej nestability napriek liečbe by mala byť zahájená

záchranná systémová trombolýza.^{2,19} Pre pacientov s vysokým rizikom krvácania a kontraindikáciou pre systémovú trombolýzu je indikovaná mechanická reperfúzia, ktorej podstatou je zavedenie katétra do pľúcnych artérií najčastejšie cestou femorálneho prístupu. Používajú sa rôzne druhy katétrov na mechanickú fragmentáciu, aspiráciu trombov alebo farmakomechanický prístup, ktorý kombinuje mechanické alebo ultrazvukové rozdrvenie trombu a lokálnu trombolýzu v redukovanej dávke trombolýtika. Doteraz nie sú publikované štúdie, ktoré by porovnávali jednotlivé druhy mechanickej reperfúzie medzi sebou a ani mechanickú reperfúziu a systémovú trombolýzu. Podľa dostupných údajov celkové riziko spojené s mechanickou reperfúziou je nízke, 0,35 % intrakraniálne krvácanie a 4,6 % závažné extrakraniálne krvácanie.^{7,20–22} Chirurgická embolektómia je indikovaná u pacientov s PE a vysokým rizikom s absolútnou kontraindikáciou trombolytickej liečby, so zlyhaním trombolytickej liečby a u pacientov v kardiogénnom šoku, u ktorých môže dôjsť k zlyhaniu PK srdca a smrti skôr, ako sa prejaví efekt podanej liečby. Chirurgická trombektómia je tiež indikovaná ako prvá línia liečby u pacientov s trombom v pravom srdci a otvoreným foramen ovale.²³ U hemodynamicky stabilných pacientov s vysokou alebo strednou klinickou pravdepodobnosťou PE sa odporúča zahájiť antikoaguláciu na začiatku diagnostického procesu. Ak sa antikoagulácia zahajuje parenterálne, doporučuje sa uprednostniť LMWH alebo fondaparinux pred UFH, pretože predstavujú nižšie riziko závažného krvácania a rozvoja heparinom indukovanej trombocytopénie.^{2,24} UFH by sa mal preferovať u pacientov s PE a vyšším stredným rizikom, ktorí sú potencionalnými kandidátmi na reperfúziu liečbu pri rozvoji hemodynamickej nestability, či už systémovú trombolýzu alebo mechanickú reperfúziu alebo chirurgickú embolektómiu, lebo práca s UFH oproti LMWH je flexibilnejšia.⁷ Na základe dát z farmakokinetiky rovnako rýchly antikoagulačný efekt ako parenterálne antikoagulancie môže byť dosiahnutý aj po podaní apixabanu vo vyššej dávke prvých 7 dní a rivaroxabanu vo vyššej dávke prvé 3 týždne,^{2,25} na druhej strane liečbe dabigatranom a edoxabanom musí predchádzať minimálne 5-dňová parenterálna antikoagulácia. Dnes sú NOAK liečbou prvej voľby nielen u pacientov s PE a nízkym a stredným rizikom, ale aj u pacientov s PE a vysokým rizikom po ich hemodynamickej stabilizácii dosiahnutej úspešnou reperfúznou liečbou.²⁶ Ak je pacient s PE, u ktorého sa iniciuje perorálna antikoagulácia, vhodný na liečbu NOAK, tieto sa odporúčajú preferovať pred vitamin K-antagonistom, ktorý dnes má byť len alternatívnou liečbou k NOAK, alebo ak sú NOAK kontraindikované, napríklad u pacientov s antifosfolipidovým syndrómom.² Liečbu pacientov s PE v našom súbore pacientov znázorňuje obrázok 5. O včasnom prepustení pacienta a pokračovaní antikoagulačnej liečby doma by sa malo uvažovať, ak riziko včasnej mortality alebo závažných komplikácií v súvislosti s PE je nízke, nie sú prítomné závažné pridružené ochorenia alebo zhoršujúce stavy a ak je možné zabezpečiť kvalitnú ambulantnú starostlivosť a antikoagulačnú liečbu.² Viac ako 50 % pacientov s PE má minimálne jeden predispozičný rizikový faktor žilového tromboembolizmu,²⁷ čo odpovedá aj údajom z našej populácie pacientov. Žilový tromboembolizmus sa považuje za následok interakcie medzi riziko-

vými faktormi v súvislosti s pacientom, ktoré sú zvyčajne trvalé a externými rizikovými faktormi, ktoré sú obyčajne dočasné. Rizikové faktory ŽTE možno vo vzťahu k riziku vzniku trombozy rozdeliť na silné, stredne silné a slabé.^{2,28} Medzi slabé rizikové faktory sa zaraďuje aj diabetes mellitus (DM). Asociácia medzi PE a DM je neznáma. Systematické recenzie a metaanalýzy predpokladajú v bežnej populácii buď žiadnu, alebo len miernu asociáciu medzi DM a ŽTE. Diabetes mellitus pravdepodobne nezohráva veľkú úlohu vo vývoji žilovej trombozy.²⁹ Na druhej strane diabetici s PE majú komplikovanejší priebeh a DM sa javí ako nezávislý prediktor pre recidivujúcu PE a/alebo HŽT, ale na vyhodnotenie najvhodnejšej prevencie u týchto pacientov sú potrebné ďalšie štúdie.³⁰ Nový koronavírus (SARS-CoV-2) bol identifikovaný na konci roka 2019 a choroba ním spôsobená bola pomenovaná COVID-19 (coronavirus disease). Ide o systémovú infekciu s veľmi širokou klinickou manifestáciou od asymptomatických foriem, cez izolovanú stratu čuchu, febrilný stav s myalgiami a artralgiami až po ťažké formy postihujúce primárne pľúcny parenchým. Od začiatku pandémie je známe, že infekcia SARS-CoV-2 indukuje trombozu okrem iného cestou zápalom navodenej endotelovej dysfunkcie a aktiváciou koagulácie, ktorá v tomto prípade už dostala špecifické označenie, koagulopatia asociovaná s COVID-19.³¹ U pacientov hospitalizovaných pre COVID-19 na bežných oddeleniach sa incidencia PE uvádza od 2,6 % do 8,9 %, ale u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) sa aj napriek štandardnej tromboprophylaxii PE vyskytuje u viac ako tretiny z nich.³² Na druhej strane údaje o incidencii PE u pacientov s ľahkým priebehom COVID-19, ktorí sú liečení ambulantne, zatiaľ chýbajú,³¹ čo bol dôvod, prečo nás zaujali nami prezentovaní pacienti. Z dostupných metaanalýz pacientov s PE v súvislosti s COVID-19 vyplýva, že väčšina z nich nemá súčasne HŽT a podľa nálezov na CTPA tromboemboly v pľúcnych artériách sú lokalizované periférnejšie, čo sa potvrdilo aj u našich prezentovaných pacientov, ktorí pred a v čase PE nemali HŽT a podľa nálezov na CTPA mali periférny typ PE. Tieto výsledky potom vedú k hypotéze, či k tromboembolom v pľúcnych artériách nemôžu čiastočne prispievať aj tromby vznikajúce *in situ* v dôsledku priameho protrombotického účinku koronavírusu na endotel pľúcnych artérií,³³ a navyše publikované pitevné nálezy pacientov, ktorí zomreli na COVID-19, popisujú prítomnosť mikrotrombov vo viacerých orgánoch.³⁴ Uvedené nálezy potom viedli odborníkov od začiatku pandémie vo svojich odporúčiach pre klinickú prax zvažovať u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 podávať vyššie ako profylaktické dávky LMWH až do výsledkov randomizovaných klinických štúdií.³⁴ Neskôr z výsledkov randomizovanej štúdie³⁵ sa ukázalo, že u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 sa pri porovnaní účinku štandardnej profylaktickej dávky a strednej dávky LMWH (odpovedá polovičnej terapeuticko-jej dávke) nepotvrdil benefit vyššej (strednej) dávky LMWH, pretože táto dávka oproti profylaktickej dávke nevedla u týchto pacientov k nižšej incidencii hospitalizačnej mortality ani symptomatickej PE/HŽT.^{35,36} Ako je už známe, infekcia SARS-CoV-2 vedie k aktivácii koagulácie a tvorbe mikrotrombov v rôznych orgánoch, čo v priebehu ochorenia COVID-19 môže potencovať zlyhávajúce via-

cerých orgánov. Od začiatku ochorenia sa v tromboprophylaxii do popredia z heparínov dostávajú LMWH, ktoré okrem antitrombotického účinku so spoľahlivou predvídateľnou farmakokinetikou a farmakodynamikou majú antivírusové vlastnosti (ich interakcia s S1 podjednotkou vírusu SARS-CoV-2 bráni pripojeniu vírusu k bunke) a tiež protizápalové a imunomodulačné vlastnosti.³⁷ Teoreticky by teda LMWH mohli u pacientov s COVID-19 zmierňovať priebeh ochorenia, čo znamená znížiť u pacientov potrebu orgánovej podpory s hospitalizáciou na JIS, z čoho vychádzala medzinárodná randomizovaná štúdia, ktorá sa zamerala na zistenie optimálnej dávky LMWH u týchto pacientov. Participujúcimi platformami štúdie boli AT-TACC (Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of Covid-19), ACTIV-4a (A Multicenter Adaptive, Randomized Controlled Platform Trial of the Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Hospitalized Adults with COVID-19) a REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia). Pacienti v tejto štúdii boli randomizovaní v 9 krajinách, zahŕňala 2 219 pacientov hospitalizovaných s miernym priebehom COVID-19, u ktorých porovnávala účinok terapeuticko-jej dávky oproti profylaktickej dávke LMWH. Táto štúdia preukázala, že terapeutická dávka LMWH u pacientov s miernym priebehom COVID-19 zvyšuje šancu pacientov na prežitie a demitáciu a znižuje u nich potrebu hospitalizácií na JIS s kardiorespiračnou podporou nezávisle od hodnôt D-diméru (vysoká, nízka, nezistená) v porovnaní s pacientami na bežnej profylaktickej dávke LMWH, pričom výskyt žilového tromboembolizmu a veľké krvácavé komplikácie boli v oboch skupinách pacientov (terapeutická vs. profylaktická dávka) porovnateľné.³⁸ Na druhej strane u kriticky chorých pacientov s COVID-19 (štúdia zahŕňala 1098 pacientov s ťažkým priebehom COVID-19, z toho 534 dostávalo terapeutickú a 564 profylaktickú dávku LMWH), ktorí vyžadovali hospitalizáciu na JIS s respiračnou podporou (oxygenoterapia inhaláciou kyslíka kanylou alebo neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu) a/alebo kardiovaskulárnou podporou (ECMO, vazopresory alebo inotropná podpora), terapeutická dávka LMWH nevyššila šancu týchto pacientov na prežitie a demitáciu a neznížila ani počet dní, počas ktorých pacienti vyžadovali kardiorespiračnú podporu oproti pacientom na bežnej profylaktickej dávke LMWH. Tieto výsledky nateraz vyvrátili hypotézu, že rutinné podávanie terapeuticko-jej dávky LMWH prináša pacientom s kritickým priebehom COVID-19 benefit. Čiastočne sa to dá vysvetliť aj tým, že efekt tromboprophylaxie v čase jej zahájenia závisí nielen od stavu pacienta (kritický vs. mierny), ale aj od aktuálneho štádia ochorenia (stupeň hyperkoagulácie vs. stupeň zápalu). Napriek dokázanej aktivácii koagulácie vo viacerých orgánoch je možné, že nasadenie terapeuticko-jej dávky LMWH u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 v určitom štádiu ochorenia je už oneskorené na ovplyvnenie priebehu ochorenia, k čomu sa prikláňajú aj pitevné nálezy u pacientov, ktorí zomreli na COVID-19 a u ktorých okrem mikrotrombov v rôznych orgánoch bolo odhalené krvácanie do pľúcnych alveol. Nie je vylúčené, že pri výraznom zápale pľúcneho parenchýmu práve terapeutická dávka LMWH mohla byť príčinou krvácania do pľúcnych alveol, čo mohlo zhoršiť prognózu pacientov.³⁹ Všetci hospitalizovaní pacienti

s COVID-19 pri absencii kontraindikácií a dôkladom vyhodnotení rizika krvácania by mali dostávať trombopropylaxiu. Preto naďalej prebiehajú početné malé aj väčšie randomizované štúdie na upresnenie optimálnej trombopropylaxie hlavne u pacientov s ťažkým priebehom COVID-19.³⁹ Naďalej ostáva otvorená otázka trombopropylaxie u pacientov s COVID-19 po prepustení z nemocnice a u pacientov s ľahkým priebehom ochorenia liečených ambulantne.³⁴ Vzťah medzi žilovým tromboembolizmom a malignitami je dlhodobo dobre známy. Nedávno publikované randomizované štúdie odhalili nižší výskyt skrytej malignity u pacientov s 1. epizódou žilového tromboembolizmu oproti starším údajom (4 % vs. 10 %), a do dnes nie je jednoznačný konsenzus o tom, či robiť skríning na skrytú malignitu u všetkých pacientov s PE a/alebo HŽT.⁴⁰ Aj podľa posledných odporúčení ESC by sa vyšetrenia zamerané na pátranie po skrytej malignite mali posudzovať individuálne u každého pacienta.² Závažnou komplikáciou PE, ktorá vzniká mesiace až roky po jej prekonaní, je CTEPH, ktorá významne znižuje kvalitu a dĺžku života pacientov. Je spôsobená nekompletnou rezolúciou tromboembolov a súčasne ireverzibilnou remodeláciou pľúcnych artérií s progresívnym priebehom, vyvíja sa u 1–3 % pacientov po PE,⁴¹ čo korešponduje aj s výsledkami z nášho pracoviska. Vzťah medzi ŽTE a následným vývojom CTEPH podporujú aj dáta z medzinárodného registra, že viac ako 80 % pacientov má v anamnéze prekonanú PE a/alebo HŽT.⁴² Napriek tomu, že PE má aj dnes neakceptovateľne vysokú mortalitu, jej hospitalizačná mortalita postupne klesá,^{4,10} čo sme potvrdili aj v našej populácii pacientov (obr. 6). Postupné znižovanie mortality možno vysvetliť v zlepšení diagnostiky a celkove manažmentu PE,⁴³ ale nie je vylúčené ani naddiagnostikovanie PE zavedením a nadmerným využívaním CTPA v klinickej praxi, kde nálezy subsegmentálnych trombov, ktoré sú mnohokrát objavené náhodne u pacientov bez klinických známkov PE, alebo u pacientov s nízkou klinickou pravdepodobnosťou PE, sa hodnotia ako PE a pacienti sú liečení.⁵ Možno sa tomu vyhnúť v úvode diagnostického procesu ešte pred indikáciou CTPA stanovením klinickej (predtestovej) pravdepodobnosti PE, ktorá má aj prognostický význam vo všetkých diagnostických algoritmoch PE.² K optimalizácii liečby pacientov s PE a vysokým rizikom od roku 2013 sú vo svete zavedené multidisciplinárne tímy (Pulmonary Embolism Response Team, PERT), ktoré sú zložené z odborníkov, ako sú kardiológovia, hematológovia, invazívni rádiológovia, kardiokirurgovia podľa skúseností a dostupnosti v príslušnej nemocnici, ktorí poskytujú komplexnú starostlivosť týmto pacientom, pretože mortalita na PE s vysokým rizikom bez systémovej trombolýzy alebo mechanickej reperúfúznei liečby je vyššia ako 30 %, a akékoľvek oddialenie adekvátnej liečby mortalitu ďalej zvyšuje.^{1,7,44}

Záver

Zhodnotením dokumentácie pacientov s potvrdenou PE, ktorí boli hospitalizovaní posledných 25 rokov na I. internej klinike Univerzitetnej nemocnice v Martine sme potvrdili jej narastajúcu incidenciu ako u mužov, tak aj u žien, klesajúcu incidenciu PE s vysokým rizikom, znižujúcu sa jej včasnú (hospitalizačnú) mortalitu a nepotvrdili sme

narastajúci priemerný vek týchto pacientov, čo možno vysvetliť nárastom incidencie PE nielen vo vyššom, ale aj v strednom veku. U pacientov s PE dokumentujeme rokmi sa vyvíjajúci pozitívny trend ako v diagnostických, tak aj terapeutických možnostiach. Veľmi nápomocné v rutinnej klinickej praxi je riadiť sa odporúčeniami ESC pre diagnostiku a manažment PE, ktoré nám pomôžu vyhnúť sa prehliadnutiu PE, čo umožní zahájenie včasnej adekvátnej liečby, a rovnako sa vyhnúť stanoveniu chybných diagnóz PE, a tým sa vyhnúť zbytočnej liečbe s možnými komplikáciami a traumatizáciou pacienta.

Prehlásenie autorov o možnom strete záujmov

Žiadny stret záujmov.

Financovanie

Žiadne.

Prehlásenie autorov o etických aspektoch publikácie

Článok bol napísaný v súlade s etickými štandardami.

Literatúra

1. Friedman T, Winokur RS, Quecer KB, Madoff DC. Patient Assessment: Clinical Presentation, Imaging, Diagnosis, Risk Stratification, and the Role of Pulmonary Embolism Response Team. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:116–121.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764.
4. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:92–98.
5. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831–837.
6. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363–2371.
7. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619853037.
8. Lehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539–546.
9. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011;86:217–220.
10. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340–1347.
11. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186–4195.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524–1531.
13. Costantino G, Ruwald MH, Quinn J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Syncope. *JAMA Intern Med* 2018;178:356–362.

14. Konstantinides SV, Barco S, Lankei M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism, An Update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976–990.
15. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systemic review a meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902–910.
16. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005;26:1108–1114.
17. Meyer G, Vicaute E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Investigators. *N Engl J Med* 2014;370:1402–1411.
18. Marti C, John G, Konstantinides SV, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605–614.
19. Konstantinides SV, Vicaute E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536–1544.
20. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479–486.
21. Bloomer TL, El-Hayek GE, McDaniel MC, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:754–760.
22. Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care* 2018;6:16.
23. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:498–502.
24. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315–352.
25. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–1393.
26. Groetinger LM, Miller TJ, Rivosecchi RM, et al. Apixaban or Rivaroxaban Versus Warfarin for Treatment of Submassive Pulmonary Embolism After Catheter-Directed Thrombolysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:908–913.
27. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19–24.
28. Rogers MA, Levine DS, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–2099.
29. Bell EJ, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:10–18.
30. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, et al. Venous Thromboembolism in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2012;125: 709–716.
31. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provázející těžší formy koronavirové infekce (COVID-19) – incidence trombotických komplikací, jak jim předcházet a jak je léčit. *Cor Vasa* 2020;62(Suppl. 1):22–26.
32. Sakr Y, Giovini M, Leone M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2020;10:124.
33. Suh YJ, Hong H, Ohava M, et al.: Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19. *J Intensive Care*. 2018 Mar 2;6:16.
34. Al-Samkari H. Finding the Optimal Thromboprophylaxis Dose in Patients With COVID-19. *JAMA* 2021;325:1613–1615.
35. INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:1620–1630.
36. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. Intermediate versus standard dose heparin prophylaxis in COVID-19 ICU patients: A propensity score matched analysis. *Thromb Res* 2021;203:57–60.
37. Kim SY, Jin W, Sood A, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020;181:104873.
38. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790–802.
39. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777–789.
40. Khan F, Vaillancourt C, Carrier M. Should we screen extensively for cancer after unprovoked venous thrombosis? *BMJ* 2017;356:1081.
41. Bohacekova M, Kaldararova M, Valkovicova T, et al. Risk factors detection in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a tool for risk quantification? *Bratisl Med J* 2016;117:577–582.
42. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemostat* 2013;110:83–91.
43. Jiménez D, De Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. RIETE Investigators. Trends in the Managements and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–170.
44. Root CW, Dudzinski DM, Zakhary B, et al. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc* 2018;11:187–195.

Systemic analysis of diagnostic performance and agreement between fractional flow reserve and quantitative flow ratio

Mindaugas Barauskas^a, Greta Žiubrytė^a, Greta Barauskienė^a, Rūta Unikaitė^a, Nojus Jodka^b, Ramūnas Unikas^a

^a Department of Cardiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania

^b Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 10. 4. 2021

Accepted: 11. 5. 2021

Available online: 29. 11. 2021

Klíčová slova:

Frakční průtoková rezerva (FFR)
Instantaneous wave-free ratio (iFR)

Kvantitativní vyjádření průtoku (QFR)

SOUHRN

Úvod: Fyziologicky prováděná perkutánní koronární intervence (PCI) má podporu expertů na celém světě. Přes svoji spolehlivost se nicméně metoda frakční průtokové rezervy (fractional flow reserve, FFR) používá v klinické praxi kvůli její nákladnosti a časové náročnosti i nadále vzácně. Potřeba fyziologicky prováděné PCI podnítila pátrání po rychlejších, levnějších a přitom stejně spolehlivém alternativním způsobu stanovení průtoku krve koronárními tepnami. Od představení nové minimálně invazivní metody výpočtu FFR intervenčním kardiologům se srovnávání této metody jako zlatého standardu a nové alternativy – metody nazvané kvantitativní vyjádření průtoku (quantitative flow ratio, QFR) – stalo předmětem řady studií.

Metody: Bylo nalezeno celkem 23 publikací s výsledky studií s více než 4 000 pacienty srovnávajících reprodukovatelnost a shodu výsledků metod QFR a FFR.

Výsledky: Při vyšetření jiných než zodpovědných tepen pacientů po infarktu myokardu nebo bez něj dosáhla shoda mezi QFR a FFR hodnot 0,88, resp. 0,94. Méně spolehlivá se zdála být metoda QFR u diabetiků, protože shoda mezi QFR a FFR činila 0,74 a 0,83 u diabetiků, resp. nediabetiků. Nejdříve se doporučilo, aby se výsledky všech měření metodou QFR s hodnotami mezi 0,75 a 0,85 ověřovaly metodou FFR. Detailní analýzy mezních hodnot prokázaly pouze minimální neshodu mezi FFR a QFR při dolní mezní hodnotě 0,77 a horní mezní hodnotě 0,86. Srovnání FFR a tří typů QFR (fixní – fQFR, s použitím kontrastní látky – cQFR a s použitím adenosinu – aQFR) neprokázalo vyšší přesnost metody aQFR oproti metodě cQFR s výslednými hodnotami 0,83, resp. 0,87.

Závěry: QFR je pro zkušeného specialistu jednoduchá a rychlá metoda. Je to přesná, specifická a spolehlivá metoda pro fyziologické vyšetření a v blízké budoucnosti by se mohla stát metodou první volby.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Physiology guided percutaneous coronary interventions (PCIs) are supported by experts worldwide. Despite its reliability, fractional flow reserve (FFR) method remains rarely used in clinical practice due to its cost and time-duration. The demand of physiology guided PCIs encouraged the search of faster, cheaper and not less reliable alternative coronary flow evaluation method. Since a novel minimally invasive FFR computation method has been presented to interventional cardiologists, the comparison of "golden-standard" method – FFR – and a novel alternative – quantitative flow ratio (QFR) – method has become a subject for numerous studies.

Methods: In total, 23 publication representing results of more than 4000 patients comparing QFR and FFR reproducibility and agreement were studied.

Results: Agreement between QFR and FFR performed in non-culprit arteries in patients with and without previous myocardial infarction was 0.88 and 0.94, respectively. Less reliable QFR seemed in diabetic patients, as agreement between QFR and FFR was 0.74 and 0.83 in diabetic and non-diabetic patients, respectively. Firstly, it was suggested that all QFR with value between 0.75 and 0.85 should be covered by FFR. Detailed analyses of cut-off value showed only a mild mismatch between FFR and QFR when the lower cut-off is 0.77 and the upper 0.86. Comparison of FFR and three types of QFR (fixed – fQFR, contrast – cQFR, and adenosine – aQFR) showed any adenosine based QFR measurement superiority over contrast flow QFR measurements, accordingly 0.83, 0.87, and 0.87.

Conclusions: QFR is a straightforward and quick method for an experienced specialist. QFR is an accurate, specific and reliable method for physiological evaluation which could become the first-line choice in the near future.

Keywords:

Fractional flow reserve (FFR)
Instantaneous wave-free ratio (iFR)
Quantitative flow ratio (QFR)

Address: Mindaugas Barauskas, MD, Department of Cardiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania, e-mail:

mbarauskas101@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.060

Introduction

Nowadays, fraction flow reserve (FFR) is the most widely used method to diagnose the functional significance of coronary artery stenosis.¹ An experienced interventional cardiologist may perform it within 7 minutes.¹ Up today, FFR is considered as a “gold standard” method for the assessment of the significance of coronary artery stenosis and the adoption of further treatment solutions.² This method is Class IA recommendation in Europe² and Class 2A in the United States guidelines³ for the examination of patients with stable coronary artery disease. However, each method has certain disadvantages. FFR requires artificial hyperemia induced by adenosine, which may cause discomfort to the patient, and the pressure wire which increase the cost of the following procedure and may increase the risk of complications during the manipulation.⁴ Adenosine consumption can be prevented by performing the instantaneous wave-free ratio (iFR),⁵ but it has lower specificity and sensitivity than FFR.⁶ However, it is performed through the end of physiological cardiac diastole and adenosine is unused. Nevertheless, as for the FFR, the pressure wire is still used in the iFR measurements.⁶

A breakthrough to identify the significance of coronary artery stenosis is a novel FFR computation method – quantitative flow ratio (QFR). Induced hyperemia and insertion of pressure wire are not necessary for its performance.⁷ An experienced interventional cardiologist can perform it in less than 5 minutes.⁸ However, the use of QFR is not only a financial resource-saving but also time-saving decision. Only ordinary angiograms and a specific computer program are necessary for a certified professional to identify the significance of coronary artery stenosis by QFR.⁸ This method is based on three-dimension reconstruction of the vessel from 2 different angiograms with 25 degrees apart and the fluid flow computation by the specific mathematical formula.⁸

The purpose of this literature review is to analyze the most recent publications comparing FFR and QFR methods, including the analyses of the strengths and weaknesses between the “gold standard” FFR and the innovative, minimally invasive QFR.

Methods

The data for this literature overview were chosen from three databases: PubMed, Oxford Academic, and SpringerLink. The search criteria were two – all articles were published in approved databases within the past five years. Two keywords including “quantitative flow ratio” and “QFR” were used in the search. In general, 30 articles were found. We rejected five of them for inappropriate information about this topic. We also dismissed two meta-analyses because all of them analyzed the same studies. Thus we included QFR results from more than 4000 patients of the 23 articles in the literature review. Patients with diabetes mellitus,⁹ patients who had myocardial infarction a few years ago,¹⁰ and patients with small coronary artery disease¹¹ have been also included. All studies had used FFR as a reference standard to confirm QFR

accuracy, specificity, and sensitivity. All examined articles complied with ethical standards.

Results

QFR meta-analysis¹²

Three meta-analyses where the QFR was analyzed had been detected in PubMed research. The first meta-analyses comprised nine studies which included 1175 blood vessels' results. Main part of patients consisted of a FA-VOR II China study,¹³ Emori et al.¹⁰ and Mejia-Renteria et al. studies.¹⁴ All three studies showed that previous myocardial infarction did not affect QFR accuracy to diagnose the significance of stenosis.

Moreover, Spitaleri et al.¹⁵ had demonstrated that revascularization based on the QFR had a reasonable survival rate of up to 5 years.

Yazaki et al.¹⁶ showed that FFR should be performed when QFR is between 0.75–0.85.

QFR diagnostic accuracy between MI culprits and non-culprit arteries

Emori et al.¹⁰ compared the accuracy of QFR to verify the stenosis for patients who had myocardial infarction before. Seventy-five patients with previous MI and 75 with first MI ever have been included in the study. It was found that QFR directly correlates with FFR when comparing patients who had MI with non-previously MI ($r = 0.88$ and $r = 0.94$). There is also no significant difference between QFR and FFR in both cases. Average FFR and QFR values were 0.79 and 0.76, respectively. QFR has been acknowledged as a safe, reliable, effective, and cheaper method for coronary artery stenosis severity assessment.¹⁰

QFR diagnostic accuracy in patients with diabetes mellitus

The QFR in patients with diabetes was examined in two different studies. Smit et al. compared the data of 66 patients with type 2 diabetes mellitus and 193 nondiabetic patients.⁹ There were no significant differences between QFR and FFR in this study group. The correlation between QFR and FFR was good in both subgroups: the correlation coefficient was 0.74 and 0.83 in diabetic and nondiabetic patients, respectively.

Zaleska et al. have repeatedly confirmed an excellent correlation between QFR and FFR measurements.¹⁷

QFR accuracy is independent of the individual effect of adenosine on each patient

Mejia-Renteria et al. investigated 294 coronary arteries in 245 patients.¹⁸ Multivessel disease was reported in 64% of patients, and stable coronary artery disease was diagnosed in 70% of them. It was measured as percentage change of mean aortic pressure (% Pa) and resistive reserve ratio (RRR) and has been proved that each patient has severely different responses to adenosine.¹⁸

QFR diagnostic accuracy in non-occluded coronaries for STEMI patients

Sejr-Hansen et al.²⁰ compared the diagnostic accuracy of QFR in non-culprit lesions during the acute phase of myo-

cardial infarction. For QFR analyses in the core laboratory, angiograms from the iSTEMI study were used.¹⁸ The accuracy between QFR and either FFR or iFR in the acute phase was evaluated.¹⁸

The study analyzed 103 acute settings and 72 staged setting angiograms. Match between acute and staged QFR 93%. Acute QFR and staged QFR have exceptionally good diagnostic accuracy. Acute setting QFR has also good diagnostic accuracy when staged FFR is used as the reference standard. In this study, acute QFR showed a slightly higher diagnostic value than acute iFR. However, Sejr-Hansen et al. highlighted that the microvascular resistance index should be known before performing QFR.²⁰

Spitaleri et al. studied QFR accuracy for patients with STEMI and multivessel disease (MVD). Data on 186 patients were collected and demonstrated high diagnostic accuracy of QFR for patients with STEMI and MVD.¹⁵

QFR cut-off when FFR should be forgotten⁸

Smit et al. identified cut-offs when FFR should not be performed to retest QFR. The purpose of this study was to help small hospitals, which are not able to perform FFR or PCI to diagnose significant coronary stenosis by QFR. The average QFR computation time was 4.36 minutes, which is significantly faster than FFR.⁸ Moreover, the possible complications of the FFR and its cost were highlighted, which can become an issue for small hospitals.⁸

In total, 290 patients with an average of 22.8 days between angiogram and FFR were investigated.⁸ 34.7% of them had a history of coronary artery revascularization.⁸ A good correlation between QFR and FFR has been proved.⁸ Smit et al. used a QFR cut-off of 0.77 and 0.86 as chosen in the FAVOR II Europe-Japan trial.¹ A very low percentage of mismatch between FFR and QFR when the lower cut-off is 0.77, and the upper 0.86 has been proved by Smit et al.⁸ Only 9 of 181 QFR patients were above 0.86 when FFR was less than 0.8 and only 4 of 53 diagnosed FFR greater than 0.8 when QFR showed less than 0.77.⁸

Nevertheless, this study demonstrates that using QFR cut-offs of 0.77 and 0.86 enable hospitals to reduce the use of FFR by 50% and increase the prevalence of physiology-guided PCI.⁸ In addition, it supports small hospitals that are unable to perform FFR or PCI to diagnose nonsignificant stenosis.

Ties et al. have demonstrated the great correlation between QFR and FFR.⁴ They also noted that hospitals should not verify QFR when it is more than 0.9.¹⁹ In this study, 101 blood vessels were analyzed and there was not a single positively false result when QFR value was more than 0.9. This solution would allow us to avoid up to 39% of FFR without any risk.⁴

Three types of QFR

Three types of QFR computations were investigated in FAVOR pilot trial.²¹ A fixed QFR (fQFR) that uses information from a database based on previously performed FFR; a contrast QFR (cQFR) – when the individual contrast flow velocity is included into FFR computation; and an adenosine QFR (aQFR) which calculates the contrast flow velocity after artificial hyperemia induction. The last one still required adenosine, so it is more valuable than FFR only that no pressure wire is used. The analyses of 73 patients

showed the best diagnostic accuracy with aQFR (87%), followed by cQFR (86%) and finally fQFR (80%).

A similar research was performed by van Rosendael et al. in two independent laboratories.²² Twenty left coronary arteries were investigated. However, this study showed similar results. The correlation coefficients between FFR data and fQFR, cQFR, and aQFR were 0.83, 0.87, and 0.87, respectively.

Later, encouraged by the FAVOR pilot study,²¹ Xu et al. conducted FAVOR II China trial.¹³ The primary purpose of which was to achieve the highest possible diagnostic accuracy and demonstrate it in a big group of patients. As a result, 328 coronaries were studied in both “online” and “offline” settings. “Online” – QFR calculated in the operating room. “Off-line” – QFR recalculated in an independent laboratory whose specialists performed QFR analyses from the same angiograms blinded to the “online” results. This was the first research demonstrating such high QFR accuracy with FFR (“online” – 92.7%; “offline” – 93.3%). Only 18 FFR were estimated to be higher than 0.8 when QFR was less than 0.8. Following these impressive results, Chang et al.²³ have repeatedly performed QFR analyses for the FAVOR II China trial angiograms.²² High QFR correlation and accuracy of FFR have been proved repeatedly.^{22,23}

Moreover, Zhang et al.²⁴ have discovered a way to make QFR even more accurate. Previously, the flow rate required for QFR computations was calculated by the frame count-based flow velocity (Vcount) marked by the physician, a new automatic approach (Vauto) enables automatic contrast flow computation. By this, the diagnostic accuracy becomes even higher.²⁴ This was proved by analysis of 328 coronary arteries. An excellent correlation of 0.96 between QFRauto and QFRcount was found. Even more, compared to FFR as a reference, the diagnostic accuracy was 93.2%. Thus, this study demonstrated another way of improving QFR, which, although not strong, but still increased diagnostic accuracy.

Discussion

Seventeen publications about QFR accuracy, sensitivity, and specificity compared to FFR were included for the analysis (Table 1). Mean accuracy, sensitivity, and specificity of QFR were 86%, 94%, and 90%, respectively. Moreover, the studies conducted in our center have shown excellent results – 94.2% accuracy, 84.2% specificity, and 100% sensitivity.²⁶

These studies have assessed QFR accuracy in various situations including stable patients, non-culprit artery stenosis in patients treated for acute ischemic syndrome. Even more studies investigating patients with diabetes mellitus have demonstrated 88% of QFR accuracy, 95% specificity, and 75% sensitivity.⁹ Excellent correlations between QFR and FFR for diabetic patients opened new perspectives of QFR adoption in clinical practice. The use of QFR may reduce the risk of wire insertion complications in the diabetic patients group. According to Smit et al., QFR could be the method of choice for the assessment of the functional significance of coronary artery stenosis.⁹

Table 1 – Results of the included studies

Study	Main point of the study	Patients	QFR and FFR correlation	Diagnostic accuracy	Sensitivity	Specificity
Ties et al., 2018	QFR cut-offs	96	0.70	90%	67%	96%
Hwang et al., 2019 ⁶	FFR vs iFR vs QFR	264	0.863	90.8%	92.3%	89.8%
Emori et al., 2018	Prior-MI and non-prior-MI QFR	150	0.94 (non-prior- MI) 0.88 (prior-MI)	92%	95%	88%
Chang et al., 2018	FAVOR II China Study Double checked QFR value performing "online" and "offline" analyses in the core laboratory	304	0.86	93.3%	94.96%	92.8%
Westra et al., 2018	FAVOR II QFR vs FFR	Europe-Japan 329	0.83	86.8%	86.5%	86.9%
Zaleska et al., 2019	QFR vs FFR	196	0.78	89%	94.6%	91.7%
Smit et al., 2019	Diabetic patients	259	0.74	88%	71%	95%
Yazaki et al., 2017	QFR vs FFR	142	0.8	88.7%	89.1%	88.6%
Tu et al., 2016	cQFR, fQFR, aQFR	73	0.77	86%	74%	91%
Erbay et al., 2019	QFR vs FFR (patients with multivessel disease)	436	0.84	94.1%	80%	98.5%
Sejr-Hansen, et al., 2018	QFR vs FFR for STEMI patients	72 103	0.89 staged 0.81 acute	93%	92%	94%
Stähli et al., 2018 ²⁵	QFR vs FFR	436	0.82	93.4%	75%	97.8%
Xu et al., 2017	"Online" and "offline" QFR	308	0.86	92.4%	94.6%	91.7%
Smit et al., 2018	QFR vs FFR. QFR cut-off	290	0.81	86%	70%	92%
Zhang et al., 2018	Auto-QFR vs count-QFR	304	0.84	93.2%	92.4%	93.7%
Spitaleri et al., 2017	QFR STEMI patients with multivessel disease	304	0.9	94%	88%	97%
Mejia-Renteria et al., 2018	QFR for patients with high microvascular resistance index	248	0.83	90%	89%	87%

aQFR – adenosine was used in quantitative flow ratio; cQFR – a contrast quantitative flow ratio; FFR – fraction flow reserve; fQFR – a fixed quantitative flow ratio; iFR – instantaneous wave-free ratio; QFR – quantitative flow ratio; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

Accuracy of QFR assessed in patients with previous MI and non-culprit artery functional assessment during acute coronary syndrome in addition to its accuracy in diabetic patients group, encouraged the wider QFR adoption to clinical practice improving physiology guided PCI with the least possible risk for patients mostly associated with pressure wire insertion.⁸ The correlation between QFR and FFR in patients treated for the first time with MI is 0.94¹⁰ and patients who had a history of myocardial infarction is 0.88.¹⁰

Erbay et al.¹¹ we have performed a fascinating study analyzing QFR accuracy dependence on the diameter of the investigated artery. They grouped all QFR into two groups according to coronary artery diameter: small arteries <2.8 mm and large arteries >2.8 mm. It was found the accuracy of 94.1% and the specificity of 98.5% in the analysis of small diameter coronary arteries. It is essential because pressure wire insertion into small coronaries is much more dangerous and has an extremely high complication rate. Therefore, QFR should be the first choice for functional assessment for patients with microvascular disease.

Despite that a high-quality QFR analysis requires a long period of learning; this is an accurate and fast method.

Based on the experience of our center, a specialist who has enough experience can perform it within 3–7 minutes. In QFR investigator opinion, it is necessary to perform about 50 high-quality QFR analyses to become an expert. Chang et al.²³ have proved excellent agreement between separately working QFR expert observers. As it was mentioned, they were performing QFR analyses in two independent laboratories, for the analyses using the same angiogram images and with blinded QFR results to each other. The differences between all three analyses were no more than 0.004±0.03. The excellent values of QFR analysis were also identified in our center study. The specialist three times analyzed the same occlusion and the correlation was 0.997, $p < 0.001$.²⁶ All these prove that QFR is a feasible, easy to use, and accurate method for the physiological assessment of intermediate coronary artery stenosis.

Conclusions

Despite a certain learning curve needed, QFR is a straightforward and quick method for an experienced specialist. Based on the accuracy and specificity of the method in

specific patient groups, QFR can be used reliably to assess the functional significance of coronary artery stenosis in patients with intermediate coronary artery lesions in any patient group. Even more, it could become the first-choice method in the near future.

References

- Westra J, Tu S, Campo G, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: Individual patient data meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:693–701.
- Decision Support in Medicine L. General description of procedure, equipment, technique. 2017;(1):1–25. Available from: <https://www.thecardiologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/cardiology/fractional-flow-reserve/>
- Shlofmitz E, Jeramias A. FFR in 2017: Current Status of PCI Management. *Am Coll Cardiol [Internet]*. 2017;1–6. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/05/25/08/34/ffr-in-2017-current-status-in-pci-management>
- Ties D, van Dijk R, Pundziute G, et al. Computational quantitative flow ratio to assess the functional severity of coronary artery stenosis. *Int J Cardiol* 2018;271:36–41.
- Watarai M, Otsuka M, Yazaki K, et al. Applicability of quantitative flow ratio for rapid evaluation of intermediate coronary stenosis: comparison with instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1963–1969.
- Hwang D, Choi KH, Lee JM, et al. Diagnostic Agreement of Quantitative Flow Ratio With Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Heart Assoc* 2019;8:1–11.
- Hamaya R, Hoshino M, Kanno Y, et al. Prognostic implications of three-vessel contrast-flow quantitative flow ratio in patients with stable coronary artery disease. *EuroIntervention* 2019;15:180–188.
- Smit JM, Koning G, Van Rosendaal AR, et al. Referral of patients for fractional flow reserve using quantitative flow ratio. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1231–1238.
- Smit JM, El Mahdiui M, van Rosendaal AR, et al. Comparison of Diagnostic Performance of Quantitative Flow Ratio in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2019;123:1722–1728.
- Emori H, Kubo T, Kameyama T, et al. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessing myocardial ischemia in prior myocardial infarction. *Circ J* 2018;82:807–814.
- Erbay A, Steiner J, Lauten A, et al. Assessment of intermediate coronary lesions by fractional flow reserve and quantitative flow ratio in patients with small-vessel disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:743–751.
- Xing Z, Pei J, Huang J, et al. Diagnostic performance of QFR for the evaluation of intermediate coronary artery stenosis confirmed by fractional flow reserve. *Brazilian J Cardiovasc Surg* 2019;34:165–172.
- Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3077–3087.
- Mejía-Rentería H, Lee JM, Lauri F, et al. Influence of Microcirculatory Dysfunction on Angiography-Based Functional Assessment of Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:741–753.
- Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, et al. Quantitative Flow Ratio Identifies Nonculprit Coronary Lesions Requiring Revascularization in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:1–10.
- Yazaki K, Otsuka M, Kataoka S, et al. Applicability of 3-dimensional quantitative coronary angiography-derived computed fractional flow reserve for intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2017;81:988–992.
- Zaleska M, Koltowski L, Maksym J, et al. Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch – Clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2019;15:301–307.
- Mejía-Rentería H, Lauri FM, Lee JM, et al. Interindividual Variations in the Adenosine-Induced Hemodynamics During Fractional Flow Reserve Evaluation: Implications for the Use of Quantitative Flow Ratio in Assessing Intermediate Coronary Stenoses. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012906.
- Rubimbura V, Guillon B, Fournier S, et al. Quantitative flow ratio virtual stenting and post-stenting correlations with post-stenting fractional flow reserve measurements from the DOCTORS (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting) study population. *Catheter Cardiovasc Interv Rubimbura V, Guillon B, Fournier S, et al. Quantitative flow ratio virtual stenting and post-stenting correlations with post-stenting fractional flow reserve measurements from the DOCTORS (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting) study population. Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:1145–1153.
- Sejr-Hansen M, Westra J, Thim T, et al. Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction – an iSTEMI substudy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:686–692.
- Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2024–2035.
- van Rosendaal AR, Koning G, Dimitriu-Leen AC, et al. Accuracy and reproducibility of fast fractional flow reserve computation in invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1305–1312.
- Chang Y, Chen L, Westra J, et al. Reproducibility of quantitative flow ratio: An intercore laboratory variability study. *Cardiol J* 2013;XX(1954):1–8.
- Zhang Y, Zhang S, Westra J, et al. Automatic coronary blood flow computation: validation of quantitative flow ratio from coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:587–595.
- Stähli BE, Erbay A, Steiner J, et al. Comparison of resting distal to aortic coronary pressure with angiography-based quantitative flow ratio. *Int J Cardiol* 2019;279:12–17.
- Ziubryte G, Jarusevicius G, Unikis R. Agreement between quantitative flow ratio and FFR in the assessment of functional significance of intermediate coronary artery stenosis. *EuroPCR 2019: Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR), 2019: 20–24 May 2019, Paris: Abstract Book, 1.*

Nový biomarker GDF-15

pro odhalení závažných a skrytých kardiovaskulárních onemocnění

Akutní koronární syndrom (AKS)

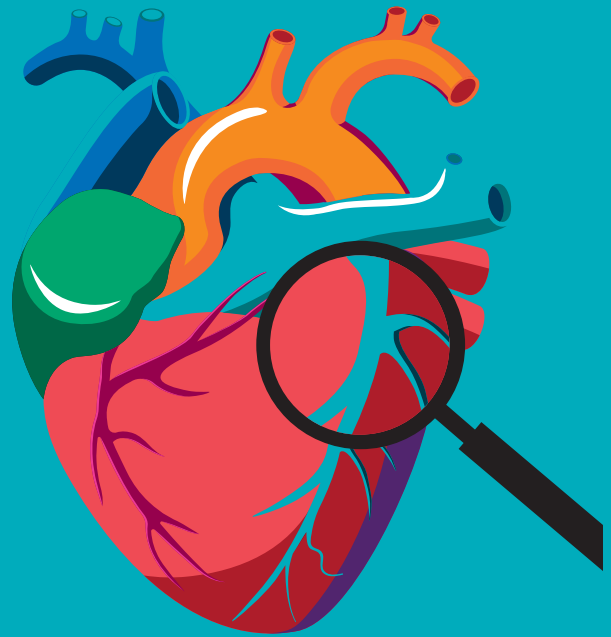
- GDF-15 je nezávislý prognostický marker pro predikci všech příčin úmrtí a reinfarktů u pacientů s AKS.¹⁻⁴
- Společně s markerem TnT-hs napomáhá odhalit pacienty s non-STEMI, kteří mohou profitovat z časné revaskularizace a intenzivnější terapie.⁵

Chronické srdeční selhání

- GDF-15 je nezávislý ukazatel mortality a nefatálních případů srdečního selhání se sníženou (HFrEF) či zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).⁶
- Společně s markery NT-proBNP a TnT-hs poskytuje komplexní klinický obraz pro identifikaci vysoce rizikových pacientů, kteří vyžadují intenzivní péči.⁶

Krvácivé stavy u fibrilace síní

- Užívání orálních antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní je spojeno s rizikem krvácivých stavů.^{7,8}
- GDF-15 je nejvýznamnějším prediktorem tohoto rizika krvácení. Umožňuje posoudit individuální riziko a případnou nutnost úpravy terapie.⁹



GDF-15 (**G**rowth **D**ifferentiation **F**actor-**15**) je významný biomarker pro správnou stratifikaci rizika u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Stanovuje se v lidském séru nebo plazmě metodou Elecsys® GDF-15 na analyzátoch cobas e firmy Roche.¹⁰

1. Wollert, K.C. et al. (2007). Circulation 115, 962–971. 2. Wollert, K.C. et al. (2007). Circulation 116, 1540–1548. 3. Damman P et al. (2014). Int J Cardiol 172, 356–363. 4. Bonaca, M.P et al. (2011). Arterioscler Thromb Vasc Biol 31, 203–210. 5. Wallentin, L., et al. (2016). Lancet 388, 1903–1911. 6. Chan, M.M.Y. et al. (2016). Eur J Heart Fail 18, 81–88. 7. Wallentin, L., et al. (2014). Circulation 130, 1847–1858. 8. O'Brien, E.C. et al. (2015). Eur Heart J 36, 3258–3264. 9. Hijazi, Z., et al. (2016). Lancet 387, 2302–2311. 10. Metodický list Elecsys® GDF-15 2020-09, V 2.0

Elecsys® GDF-15 je zdravotnický prostředek in vitro. Pro více informací o použití čtěte prosím potřebné metodické listy, návod k použití příslušného analyzátoru a jednotlivé aplikační listy a informace o produktu, které najdete na go.roche.com/Navody.

Predictive value of Selvester QRS score for severity of coronary artery disease in ST-segment elevation myocardial infarction

Caner Türkoğlu^a, Ömer Genç^b, Taner Şeker^c, İbrahim Halil Kurt^c

^a Department of Cardiology, Malatya Training and Research Hospital, Malatya, Turkey

^b Department of Cardiology, Ağrı Training and Research Hospital, Ağrı, Turkey

^c Department of Cardiology, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 13. 6. 2021

Accepted: 26. 7. 2021

Available online: 29. 11. 2021

Klíčová slova:

Infarkt myokardu s elevací ST

Hypertenze

Selvesterovo skóre QRS

Skóre SYNTAX II

TIMI frame count

SOUHRN

Kontext: Je známo, že skóre QRS je spolehlivým prediktorem rozsahu infarktu a nepříznivé prognózy pacientů po infarktu myokardu s elevací úseku ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI).

Cíl: Naším cílem bylo definovat vztah mezi skórovacími systémy skóre SYNTAX II (SS-II) a skóre QRS u pacientů po STEMI.

Metody: Do studie bylo zařazeno 302 po sobě následujících pacientů (71,8 % mužů, průměrný věk 55,1 ± 12,2 roku) po STEMI, léčených primární perkutánní koronární intervencí (percutaneous coronary intervention, PCI). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle hodnot SS-II (jedinci s SS-II ≤ 32 tvořili skupinu s „nízkým“ skóre [n = 241], zatímco jedinci s SS-II > 32 představovali skupinu se „středně vysokým až vysokým“ skóre [n = 61]).

Výsledky: Pacienti se „středně vysokým až vysokým“ skóre byli starší. Hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP), troponinu, indexu skóre kinetiky srdeční stěny a perfuze myokardu měřená metodou TIMI frame count byly statisticky významně vyšší ve skupině se „středně vysokým až vysokým“ SS-II než ve druhé skupině ($p < 0,05$ pro všechny hodnoty). U pacientů ve skupině se „středně vysokým až vysokým“ SS-II byla zjištěna nízká ejekční frakce ($p < 0,001$). Hodnoty souhrnného sledovaného parametru byly statisticky významně vyšší ve skupině se „středně vysokým až vysokým“ SS-II ($p = 0,01$). Selvesterovo skóre QRS bylo statisticky významně vyšší ve skupině se „středně vysokým až vysokým“ SS-II než ve skupině s „nízkým“ SS-II ($p < 0,001$). Bylo prokázáno, že skóre QRS, hypertenze, kuřáctví a hodnoty TIMI frame count představují nezávislé prediktory SS-II. Mezní hodnota skóre QRS predikující hodnotu SS-II na základě analýzy křivky ROC byla 9,0 při senzitivitě 50,9 % a specifitě 84,1 % (AUC 0,726; 95% CI 0,648–0,804; $p < 0,001$).

Závěr: Skóre QRS je spojeno se skóre SS-II predikujícím závažnost ischemické choroby srdeční a mortalitu pacientů se STEMI, u nichž byla provedena primární PCI.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: QRS score was demonstrated to be a strong predictor of infarct size and poor outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Aim: We aimed to determine the association between the SYNTAX score II (SS-II) and QRS score in patients with STEMI.

Methods: The study included 302 consecutive patients (71.8 % males, mean age 55.1±12.2 years) with STEMI who were treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI). The patients were divided into two groups according to their SS-II (SS-II ≤32 as low group [n = 241] and SS-II >32 as moderate-high group [n = 61]).

Results: In-patients with moderate-high SS-II score were older. Level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin, wall motion score index and TIMI frame count were significantly higher in the moderate-high SS-II group than in the low SS-II group ($p < 0.05$, for all). Patients with moderate-high SS-II had low ejection fraction ($p < 0.001$). The composite outcome that consists of in-hospital all-cause mortality and major cardiovascular adverse events was significantly higher in the moderate-high SS-II group ($p = 0.01$). Selvester QRS score was significantly higher in moderate-high SS-II group than in the low SS-II group ($p < 0.001$). QRS score, hypertension, smoking and TIMI frame count were found to be independent predictors of the moderate-high SS-II. The cut-off value of QRS score for predicting SS-II on the basis of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was 9.0, with 50.9% sensitivity and 84.1% specificity (AUC: 0.726, 95% CI: 0.648–0.804, $p < 0.001$).

Conclusion: QRS score is associated with SS-II predicting the severity of coronary artery disease and mortality in patients with STEMI undergoing primary PCI.

Keywords:

Hypertension

Selvester QRS score

ST-segment elevation myocardial infarction

SYNTAX score-II

TIMI frame count

Address: Caner Türkoğlu, MD, Malatya Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Malatya, Turkey, e-mail: canerturkoglu83@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.091

Introduction

Previous studies have documented the capability of different electrocardiographic (ECG) markers for prognostic assessment after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).¹ Patients with definite evidence of infarction on ECG have a worse prognosis compared with that of patients with possible infarction, and patients without QRS changes after infarction have the best prognosis. The standard 12-lead ECG can be used to estimate myocardial infarct size by calculating the Selvester QRS scoring system.² A simplified Selvester QRS scoring system has been formed including only 37 criteria.³ QRS scores have also been shown to correlate with left ventricular (LV) function after initial myocardial infarction.⁴ Consequently, one would expect QRS scores also to be related to prognosis in patients with coronary artery disease (CAD).

The SYNTAX score (SS) is an angiographic lesion-based scoring system originally invented to evaluate the complexity of CAD.⁵ SS-II includes clinical variables determined by applying a Cox proportional hazards model to the results of the SYNTAX trial.⁶ In a study, investigating the predictive value of the SS-II compared to the SS-I, SS-II was found to have a better prognostic accuracy for patients with CAD.⁷ Furthermore, the SS-I and SS-II have been studied in patients with STEMI and both were found to be associated with long-term mortality and major adverse cardiac events.^{8,9} In addition, previous studies have shown that relationship between SS and myocardial infarct size determined with peak troponin in acute coronary syndrome.^{10,11}

The present investigation aimed to evaluate the association of the SS-II with the Selvester QRS scoring system, which predicts the size of myocardial infarction in patients with STEMI.

Methods

Study population

At a single center where all procedures were performed (Ministry of Health, Adana City Training and Research Hospital), 302 consecutive patients (71.8% males, mean age 55.1 ± 12.2 years) with STEMI who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) between December 2018 and March 2019 were retrospectively enrolled in the study. Subjects with a history of coronary artery bypass graft surgery, malignancy, severe liver or renal disease, inflammatory disease, each abnormality of ECG (bundle branch block, pre-excitation, ventricular hypertrophy, fascicular block) were excluded from the study. The patients were divided into two groups according to their SS-II. Patients with $SSII \leq 32$ were included in the low SS-II group ($n = 241$, 77.5% males) and patients with $SS-II > 32$ were included in the moderate-high SS-II group ($n = 61$, 49 % males).

STEMI was defined as follows: presentation with symptoms of ischemia that increased or occurred at rest within 12 to 24 hours of symptom onset; typical rise or fall in cardiac biomarker levels; ST-segment elevation ≥ 2.5 mm in men < 40 years, ≥ 2 mm in men ≥ 40 years, or > 1.5 mm in women in leads V_2 – V_3 ST-segment elevation and/or ≥ 1 mm

in the other leads (in the absence of LV hypertrophy or left bundle branch block) in ≥ 2 contiguous leads observed on ECG.¹²

Baseline characteristics of patients with STEMI were recorded, such as age, gender, smoking status on admission, hypertension (HT), and diabetes mellitus (DM). The study was conducted according to the recommendations set forth by the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects. The need for written informed consent waived due to the retrospective nature of the study.

Laboratory parameters

In all patients, antecubital venous blood samples into tubes were taken on admission before the patients started using any medications and they were transferred to the catheter laboratory. Blood counts were measured by a Sysmex K-1000 (Block Scientific, Bohemia, New York) autoanalyzer within 5 minutes of sampling. Plasma triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), glucose, uric acid, and creatinine concentrations were measured with an automated chemistry analyzer (Abbott Aeroset, Minnesota) using commercial kits (Abbott). Activity of creatine kinase MB (CK-MB) was measured with an assay that uses 2 monoclonal antibodies (CK-MB STAT) on an Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) by electrochemiluminescence immunoassay. Troponin T was measured using a fourth-generation assay on an Elecsys 2010/cobas e 411 instrument (Roche Diagnostics).

Coronary angiography and calculation of SYNTAX score II

Coronary angiography was performed using the Judkins technique at 30 frames/second in multiple angulated views. Coronary angiograms were interpreted by an independent cardiologist who was unaware of the study data. Aspirin (300 mg), clopidogrel (loading dose of 600 mg and a maintenance dose of 75 mg), and unfractionated heparin (70–100 IU/kg bolus) were administered during the procedure. The SS-II for PCI was derived from the basic clinical features of the patients, as described previously.⁶ Briefly, the SS-II was calculated and points were added to the score according to a predefined algorithm, taking 6 other clinical variables (age, sex, left ventricular ejection fraction [LVEF], creatinine clearance [CrCl], chronic obstructive pulmonary disease [COPD], and peripheral artery disease [PAD]) into account. The Cockcroft and Gault formula was used to calculate CrCl.¹³ COPD was defined as the long-term use of bronchodilators or steroids due to lung disease. PAD was identified by using Doppler ultrasound, palpation peripheral pulse or history of intermittent claudication. The patients were divided into two groups in accordance with the literature as follows; the low SS-II group and the moderate-high SS-II group.

Electrocardiographic and echocardiographic analysis

A standard 12-lead surface ECG (voltage: 10 mm/mV; speed: 25 mm/s) was performed before angiographic procedure. Each ECG was evaluated according to the simplified Selvester QRS scoring system.³ An individual QRS score was determined by consideration of 37 criteria based on R/Q

or R/S wave amplitude ratio or Q and R wave duration, or both. The QRS score ranged from 0 to 9. According to the predefined thresholds, score 1 to 3 was lower, score >9 was the highest group.³

Left ventricular ejection fraction was determined using the Simpson method, according to the suggestions of the American Society of Echocardiography.¹⁴ A 16-segment model was used to semiquantitatively score regional wall motion abnormality. Wall motion was scored as 1 = normal, 2 = hypokinesia, 3 = akinesia, and 4 = dyskinesia, and a wall motion score index (WMSI) was calculated for each segment using the sum of the score for all segments divided by the total number of segments.

Outcomes and definitions

In-hospital adverse events of all participants were recorded. Composite outcome consisted of all-cause mortality and major adverse cardiovascular events, including target-vessel revascularization, reinfarction, procedure-related stroke, or transient ischemic attack, and need for intra-aortic balloon pump (IABP). Reinfarction was defined as clinically acute myocardial infarction that occurs during in-hospital follow-up. Similarly, target-vessel revascularization was defined as a recurrent PCI at the treated lesion within the in-hospital period.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics for Windows, v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and MedCalc statistical software v19.5.6 (Ostend, Belgium). Continuous variables are expressed as mean $\pm$ SD or median (interquartile range, IQR), whereas categorical variables are expressed as percentage (%) and number (n). Continuous variables were tested for normality distribution using an analytical (Kolmogorov-Smirnov test) method and visual methods (histograms and probability plots). The independent-sample t-test or the Mann-Whitney U test were used to analyze continuous variables as appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 test or the Fisher's exact test. Spearman correlation analysis was used to investigate the association between SS-II and possible parameters. Multivariate forward stepwise logistic regression analysis was used to identify independent predictors of moderate-to-high SS-II and in-hospital composite outcome of all-cause mortality and major cardiovascular events. All significant parameters with a p -value of ≤ 0.1 in the univariate analysis were selected for the multivariate model. The optimal QRS score cut-off point for predicting SS-II was calculated using receiver operating characteristic (ROC) analysis. The area under the curve (AUC) value was calculated as a measure of the accuracy of the test. AUC comparison of these predictors was performed using the DeLong method. Youden index method was used to determine predictive values of independent predictors. A two-tailed p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

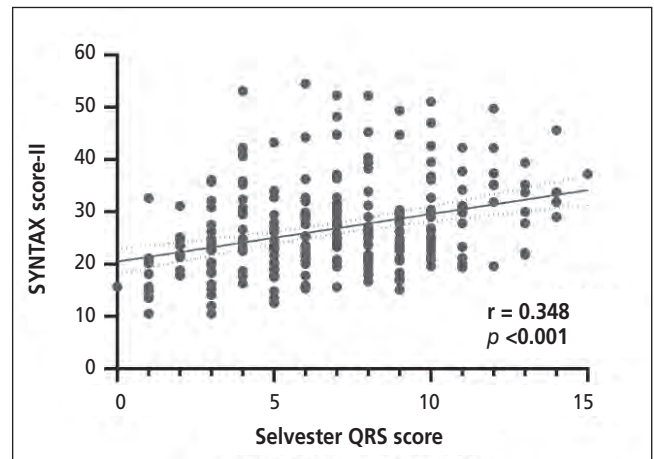


Fig. 1 – Scatter plot diagram depicting the association of SS-II with Selvester QRS score.

Results

QRS scores, the baseline clinical, laboratory, echocardiographic and angiographic characteristics of the study population are listed in Table 1. The patients with moderate-high SS-II were older and female. Smoking was significantly higher in the low SS-II group than in the moderate-high SS-II group ($p < 0.001$) whereas HT was higher in the moderate-high SS-II group ($p < 0.001$). There is no difference between the two groups in terms of STEMI subgroups ($p = 0.743$). Level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin and CK-MB on admission, WMSI, and TIMI frame count were significantly higher in the moderate-high SS-II group than in the other group ($p < 0.05$, for all). Patients with moderate-high SS-II had lower LVEF ($p < 0.001$). Selvester QRS score was significantly higher in moderate-high SSII group than in the low SS-II group ($p < 0.01$). All-cause mortality, target-vessel revascularization, procedure-related stroke, re-infarction, and the composite outcome of all-cause mortality and major adverse cardiovascular events were significantly higher in those with moderate-high SS-II than in those with low SS-II (Table 2). NT-proBNP ($r = 0.425$, $p < 0.001$), peak troponin ($r = 0.349$, $p < 0.001$), TIMI frame count ($r = 0.252$, $p < 0.001$), and Selvester QRS score ($r = 0.348$, $p < 0.001$) (Fig. 1) were positively correlated with SS-II (Table S1).

Predictors of moderate-high SS-II and composite outcome of all-cause mortality and major cardiovascular events are shown in Table 3B. In forward stepwise logistic regression analysis, HT [odds ratio (OR) = 3.572, 95 % confidence interval (CI): 1.550–8.229, $p = 0.003$], TIMI frame count (OR = 1.038, 95% CI 1.015–1.060, $p = 0.001$, and QRS score (OR = 1.299, 95% CI 1.123–1.502, $p < 0.001$) were observed to be independent predictors of moderate-high SS-II whereas smoking was negatively correlated with moderate-to-high SS-II (OR = 0.152, 95% CI: 0.064–0.364, $p < 0.001$) (Table 3A). In the prediction of in-hospital composite outcome of all-cause mortality and major cardiovascular events; Ejection fraction had a protective effect (OR = 0.813, 95% CI: 0.730–0.906, $p < 0.001$), whereas Killip class III–IV was found to be independent predictor of

Table 1 – Comparison of baseline, laboratory, echocardiographic and angiographic characteristics of groups

Variables	All (n: 302)	Low SS-II group (n: 241)	Moderate-high SS-II group (n: 61)	p-value
Baseline characteristics				
Age, years	55.1±12.2	51.9±10.4	67.6±10.8	<0.001
Gender (male), n (%)	216 (71.5)	186 (77.2)	30 (49.2)	<0.001
BMI, kg/m ²	26.9 (24.6–29.4)	27.0 (24.7–29.4)	26.4 (23.9–30.3)	0.555
Smoking, n (%)	209 (69.2)	189 (78.4)	20 (33.3)	<0.001
Systolic blood pressure, on admission, mmHg	127 (112–142)	130 (113–145)	120 (109–141)	0.078
Diabetes, n (%)	63 (20.9)	47 (19.5)	16 (26.2)	0.220
Hypertension, n (%)	109 (36.1)	71 (29.5)	38 (62.3)	<0.001
CAD, n (%)	15 (4.9)	13 (5.4)	2 (3.3)	1.000
HL, n (%)	47 (15.6)	38 (15.8)	9 (14.8)	1.000
COPD, n (%)	35 (11.6)	23 (9.5)	12 (19.7)	0.052
PAD, n (%)	14 (4.6)	9 (3.7)	5 (8.1)	0.265
History of family, n (%)	133 (44.0)	114 (47.3)	19 (31.1)	0.038
Killip classification				0.053
Class I–II	292 (96.7)	236 (97.9)	56 (91.8)	
Class III–IV	10 (3.3)	5 (2.1)	5 (8.1)	
Laboratory findings				
Glucose, mg/dL	139 (118–196)	133 (115–176)	175 (130–235)	0.001
Creatinine, mg/dL	0.8 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–1.0)	0.8 (0.7–1.0)	0.800
Uric acid, mg/dL	5.3 (4.3–6.4)	5.3 (4.4–6.4)	5.3 (3.9–6.7)	0.871
NT-proBNP, pg/mL	163.0 (68.9–850.5)	122.5 (59.3–554.8)	873.0 (188.5–2345.0)	<0.001
CK-MB, on admission (ng/mL)	9.0 (2.5–48.9)	7.2 (2.3–47.6)	15.3 (4.1–93.7)	0.036
CK-MB, peak (ng/mL)	159.4 (54.9–300.0)	150.6 (51.9–291.3)	213.0 (78.4–300.0)	0.110
Troponin T, on admission (pg/mL)	134.2 (25.8–834.5)	103.2 (22.9–707.0)	304.4 (52.1–1894.0)	0.010
Troponin T, peak (pg/mL)	4678.0 (1669.0–8948.0)	4284.0 (1376.3–8516.5)	6515.0 (3821.0–10000.0)	0.002
Triglycerides, mg/dL	121 (72–192)	132 (74–217)	95 (59–151)	0.016
Total cholesterol, mg/dL	197 (177–226)	198 (179–222)	190 (160–235)	0.162
HDL, mg/dL	39 (32–47)	38 (32–46)	43 (34–49)	0.013
LDL, mg/dL	130 (112–151)	130 (113–148)	126 (97–158)	0.163
STEMI subgroups, n (%)				0.743
Anterior	124 (41.1)	94 (39.0)	30 (49.2)	
Inferior or inferoposterior	125 (41.4)	104 (43.2)	21 (34.4)	
Posterior	26 (8.6)	21 (8.7)	5 (8.2)	
Lateral	16 (5.3)	13 (5.4)	3 (4.9)	
Right ventricle	11 (3.6)	8 (3.3)	2 (3.3)	
Echocardiographic findings				
LVEF (%)	43.8±7.0	45.4±6.3	37.2±5.7	<0.001
LVESV, mm	64.1±18.2	60.9±16.1	76.4±20.7	<0.001
LVEDV, mm	114.0±22.0	112.5±21.1	120.2±24.6	0.025
WMSI	1.31 (1.19–1.44)	1.25 (1.19–1.38)	1.5 (1.38–1.75)	<0.001
Electrocardiographic and angiographic characteristics				
TIMI frame count	34 (26–44)	33 (24–41)	44 (33–60)	<0.001
Selvester QRS score	7 (4–9)	6 (4–9)	8 (6–11)	<0.001
Door-to-balloon time, min	59.6±13.5	59.0±13.6	62.0±12.9	0.161

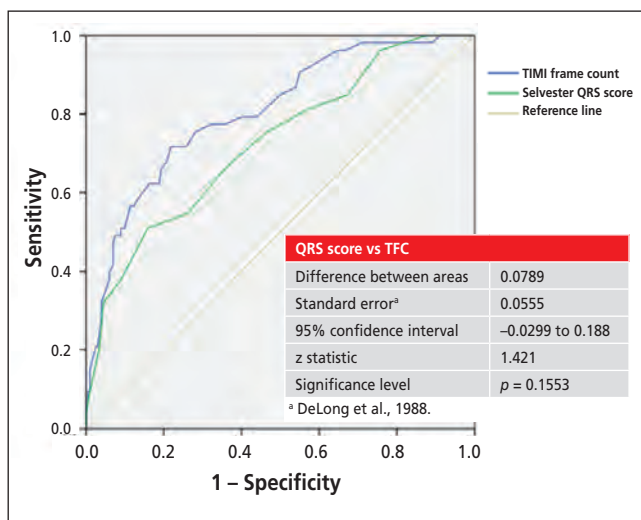
Data are presented as number (%), mean±standard deviation or median (minimum–maximum). *P*-value was calculated using the Independent Samples *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test for continuous variables and the Chi-square test or the Fisher's exact test for categorical variables as appropriate. *P*-value <0.05 was considered significant.

BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CK-MB – creatine kinase myocardial band; HDL – high-density lipoprotein; HL – hyperlipidemia; LDL – low-density lipoprotein; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVESV – left ventricular end-systolic volume; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; WMSI – wall motion score index.

Table S1 – Association of SYNTAX score-II with certain biochemical parameters, TIMI frame count, and Selvester QRS score

	r*	p
NT-proBNP, pg/mL	0.425	<0.001
Troponin, peak, pg/ml	0.349	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	-0.193	0.002
TIMI frame count	0.252	<0.001
Glucose, mg/dL	0.199	0.001
Triglycerides, mg/dL	-0.220	<0.001
Selvester QRS score	0.348	<0.001
HDL, mg/dL	0.256	<0.001

* Spearman correlation. HDL – high-density lipoprotein; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

**Fig. 2 – QRS score to predict SS-II based on ROC curve analysis.**

composite adverse outcomes (OR = 9.509, 95% CI: 1.400–64.597, $p = 0.021$) (Table 3B).

The cut-off value of Selvester QRS score for predicting moderate-high SS-II on the basis of ROC curve analysis was 9.0, with 50.94% sensitivity and 84.16% specificity (AUC: 0.726, 95% CI: 0.648–0.804, $p < 0.001$). The cut-off value of TIMI frame count for predicting moderate-high SS-II was 39, with 71.70% sensitivity and 78.22% specificity (AUC: 0.805, 95% CI: 0.738–0.872), $p < 0.001$] (Fig. 2). There was no statistical significance in the pairwise comparison of the predictors ($p = 0.155$).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between QRS score and SS-II, which shows the severity of CAD and mortality. The main finding of the present study is that HT, TIMI frame count, and QRS score were independently associated with moderate-high SS-II, while smoking had a negative correlation with moderate-high SS-II.

The importance of SS-I in predicting worse outcomes and mortality has been demonstrated by many previous studies. The reason we chose SS-II in our study is that it is superior to SS-I in demonstrating both in-hospital and long-term mortality.¹⁵ Wang et al. reported SS-II has also proven to be superior in predicting major adverse cardiac events for STEMI patients treated with primary PCI.⁹

The presence of Q waves on the presentation ECG reflects a further stage in the evolution of the infarct. This ECG marker is superior to time from symptom onset in predicting mortality in STEMI patients treated with primary PCI. QRS score is a quantitative index of myocardial damage calculated not only using the number of Q waves but also increased Q wave width and decreased R wave amplitude and width. Selvester QRS score is directly related to the extent of myocardial damage, and the relationship between reduced LVEF associated with the infarct size in STEMI patients and development of heart failure is well-known.¹⁶ Hiroki Shiomi et al. found infarct size in STEMI patients undergoing primary PCI, a high total number of ST-segment elevated derivation on ECG, low LVEF, partial ST-segment resolution, increased frequency of anterior wall infarction, and high CK-MB levels were associated with a high QRS score. In the same study, major adverse cardiovascular events such as all-cause death, cardiac death, sudden cardiac death, and congestive heart failure were more common in the group with a higher QRS score.¹⁷ Uyarel et al. reported, in STEMI patients undergoing primary PCI, major adverse cardiac events on day 30 were more frequent than in the patient group with a high QRS score.¹⁸ Tjandrawidjaja et al. found the risk of death was 2-fold increased in STEMI patients with a QRS score of ≥ 4 on day 90 undergoing primary PCI.¹⁹ Similarly, in our unadjusted analysis, Selvester QRS score was found to be associated with the composite outcome that consists of in-hospital all-cause mortality and major cardiovascular adverse events (Table 3B).

The increase in troponin levels always anticipates myocyte damage and necrosis.²⁰ According to the study

Table 2 – Comparison of in-hospital all-cause mortality and major adverse cardiovascular events between the groups

Variables	All (n: 302)	Low SS-II group (n: 241)	Moderate-high SS-II group (n: 61)	p-value
All-cause mortality	11 (3.6)	5 (2.1)	6 (9.8)	0.018
Target vessel revascularization	10 (3.3)	5 (2.1)	5 (8.2)	0.05
Stroke	2 (0.7)	0 (0)	2 (3.3)	NA
Re-infarct	9 (2.9)	4 (1.7)	5 (8.2)	0.031
Need for IABP	2 (0.7)	2 (0.8)	0 (0)	NA
Composite outcome	18 (5.9)	8 (3.3)	10 (16.4)	0.001

IABP – intra-aortic balloon pump; NA – non-available.

Table 3A – Independent predictors of moderate-high SYNTAX score II

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
NT-proBNP, per 10 pg/mL increase	1.006 (1.004–1.009)	<0.001	–	–
Hypertension	4.042 (2.126–7.686)	<0.001	3.572 (1.550–8.229)	0.003
Diabetes mellitus	1.551 (0.766–3.141)	0.222	–	–
Troponin peak, per 100 pg/mL increase	1.014 (1.005–1.023)	0.002	–	–
Systolic blood pressure, mmHg	0.988 (0.976–1.001)	0.063	–	–
History of family	0.504 (0.263–0.968)	0.040	–	–
TIMI frame count	1.044 (1.025–1.065)	<0.001	1.038 (1.015–1.060)	0.001
Current smoker	0.138 (0.070–0.269)	<0.001	0.152 (0.064–0.364)	<0.001
Glucose, mg/dL	1.006 (1.002–1.010)	0.002	–	–
Triglycerides, mg/dL	0.998 (0.995–1.001)	0.210	–	–
HDL, mg/dL	1.035 (1.007–1.064)	0.013	–	–
Selvester QRS score	1.244 (1.118–1.383)	<0.001	–	<0.001
Killip class III–IV	4.255 (1.027–17.637)	0.046	–	–

P-value <0.05 was considered significant. HDL – high-density lipoprotein; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Nagelkerke R²: 0.475, *p* <0.001; model chi-square: 85.001; -2 Log likelihood: 150.809.

Table 3B – Independent predictors of composite outcome of in-hospital all-cause mortality and major adverse cardiovascular events

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age, years	1.022 (0.980–1.066)	0.309	–	–
Gender, male, n (%)	0.920 (0.283–2.988)	0.889	–	–
Systolic blood pressure, mmHg	0.963 (0.939–0.988)	0.004	–	–
Ejection fraction, %	0.838 (0.769–0.912)	<0.001	0.813 (0.730–0.906)	<0.001
Peak troponin, per 100 pg/mL increase	1.012 (0.996–1.027)	0.136	–	–
Selvester QRS score	1.253 (1.054–1.489)	0.011	–	–
Killip class III–IV	11.750 (2.508–55.052)	0.002	9.509 (1.400–64.597)	0.021

Nagelkerke R²: 0.307, *p* <0.001; model chi-square: 28.153, -2 Log likelihood: 78.937.

of Yamazaki et al., troponin levels in patients with CAD were shown to be associated with the severity and diffuseness of CAD.²¹ The study by Christian Eke et al. reported the relationship between WMSI and infarct size in patients with NSTEMI.²² In another study conducted in both STEMI and NSTEMI patients revealed the association of WMSI with cardiovascular events.²³ In our study, compatible with these studies, troponin levels, WMSI, and Selvester QRS score associated with infarct size were found to be significantly higher in the group with moderate-high SS-II, which predicts major adverse cardiovascular events.

The presence of HT has been proven to be one of the main risk factors for CAD in many previous studies. In our study, HT was found to be an independent predictor of the moderate-high SS-II. Çağdaş et al. showed the frequency of HT was detected to be similar between two groups divided according to the SS-I, which is an anatomical classification, whereas, similar to our study, HT was more frequent in patients with high SS-II in the presence

of a grouping according to SS-II and HT was an independent marker for the high SS-II.²⁴ We may attribute this similarity to the SS-II being not only an anatomical but also a clinical classification.

Some studies have found a lower mortality rate in the smoking group amongst STEMI patients.^{25–27} This finding, called Smoker's paradox, was attributed to a poorer risk profile in non-smokers. In the study by Albertal et al., the smoker group was significantly younger and chronic diseases such as DM were less and also, TIMI frame count and myocardial blush grade after the procedure, which are related to coronary flow, were higher in the smoker group.²⁸ In our study, smoking was found to be significantly higher in low SS-II. We thought that this result might be related to the younger and lower risk profile of the smoker group than the non-smokers (mean age 51.7±10.2 vs 62.8±13.0 years, *p* <0.001). The fact that SS-II is a clinical classification and an increase in the frequency of these clinical parameters with age may also help us to explain this paradox.

Study limitations

The study has the following limitations: Study had a single-center design including patients with only STEMI who underwent emergency PCI. Selvester QRS score was only calculated on admission or before coronary angiography. Although Selvester QRS score was independently associated with SS-2, it had a poor relationship to in-hospital events. This could possibly be related to the design, sample size, and thereby the insufficient number of composite outcomes to reveal their association with the Selvester QRS score with a strong statistical analysis. In addition, we could not analyze the long-term follow-up of the patients after discharge. Consequently, prospective and well-attended studies are required to further comprehend the association of QRS score with the severity of CAD in patients with non-STEMI and stable CAD.

Conclusion

In STEMI patients, we showed that the Selvester QRS score, which is easy to calculate, cheap, and non-invasive method, is associated with the moderate-high SS-II. 12-lead ECG, sufficient to calculate the Selvester QRS score, could give us information about patient's prognosis. Patients with a high QRS score may need to be followed up closely in terms of complications before and after the procedure. Attention should be, therefore, paid to major adverse cardiac events in long-term follow-up.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Funding

There is no funding source to declare.

Ethical statement

Çukurova University Ethic Board Committee approved the study, and all the participants provided their written informed consent. Decision number: 105, date: 06.11.2020.

References

- Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz HJ, et al. Persistent T-wave inversion predicts myocardial damage after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2017;241:76–82.
- Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. *Arch Intern Med* 1985;145:1877–1881.
- Bounous EP Jr, Califf RM, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of the simplified Selvester QRS score in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:35–41.
- Palmeri ST, Harrison DG, Cobb FR, et al. QRS Scoring System for Assessing Left Ventricular Function After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1982;306:4–9.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–650.
- Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, et al. Predictive performance of SYNTAX score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease. *Circ J* 2014;78:1942–1949.
- Magro M, Nauta S, Simsek C, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAX score study. *Am Heart J* 2011;161:771–781.
- Wang G, Wang C, Zhang Y, et al. Usefulness of the SYNTAX score II to predict 1-year outcome in patients with primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2016;27:483–489.
- Tricoci P, Leonardi S, White J, et al. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:242–251.
- Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389–2397.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;72:2231–2264.
- Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
- Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, et al. Comparison of SYNTAX score II efficacy with SYNTAX score and TIMI risk score for predicting in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1165–1175.
- Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, et al. Selvester RH. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol* 1982;49:1604–1614.
- Shiomi H, Kosuge M, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto AMI Investigators. QRS score at presentation electrocardiogram is correlated with infarct size and mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2017;81:1129–1136.
- Uyarel H, Cam N, Okmen E, et al. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am Heart J* 2006;151:e1231–e1237.
- Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, et al. Usefulness of the QRS score as a strong prognostic marker in patients discharged after undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:630–634.
- Petrie CJ, Weir RA, Anwar MS, et al. High sensitivity troponin T in acute medicine: more questions than answers. *QJM* 2014;107:193–200.

21. Yamazaki K, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. High-sensitivity cardiac troponin T level is associated with angiographic complexity of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Heart Vessels* 2016;31:890–896.
22. Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187–194.
23. Jurado-Roman A, Agudo-Quilez P, Rubio-Alonso B, et al. Superiority of wall motion score index over left ventricle ejection fraction in predicting cardiovascular events after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:78–85.
24. Çağdaş M, Rencüzoğulları I, Karakoyun S, et al. Assessment of relationship between C-reactive protein to albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with acute coronary syndrome. *Angiology* 2019;70:361–368.
25. Zhang C, Jiang L, Xu L, et al. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *Eur Heart J* 2019;40:3397–3405.
26. Lee JH, Kim JH, Jang SY, et al. A new tool for the risk stratification of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with ST-segment elevation myocardial infarction: Bio-Clinical SYNTAX score. *Int J Cardiol* 2015;187:193–195.
27. Barbash GI, White HD, Modan M, Van der Werf F. Smoking and acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:1427–1428.
28. Albertal M, Cura F, Escudero AG, et al. Mechanism involved in the paradoxical effects of active smoking following primary angioplasty: a subanalysis of the protection of distal embolization in high-risk patients with acute myocardial infarction trial. *J Cardiovasc Med* 2008;9:810–812.

Association of anatomical defects of the inferior vena cava and gonadal veins with pelvic varicose veins

Anastasia A. Akulova^{a,b}, Abubakari I. Sidiki^a, Alexandr G. Faibushevich^a, Zaurbek Kh. Shugushev^{a,b}, Daniil A. Maximkin^a, Nikolay A. Talov^b, Olga V. Taranenko^c, Galina I. Veretnic^a

^a Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

^b Private healthcare institution "Central clinical hospital RZD-Medicine", Moscow, Russia

^c FSBI "National Medical Research Centre for obstetrics, gynaecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov", Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 30. 3. 2021

Accepted: 6. 6. 2021

Available online: 30. 11. 2021

Klíčová slova:

Bolest pánevních žil

Endovaskulární embolizace

gonadálních žil

Pánevní varixy

SOUHRN

Znalost klinických a anatomických odchylek pánevního žilního systému hraje významnou úlohu v diagnostice a použití katetrizačních metod u pánevních varixů. Nejvýznamnější charakteristiky gonadálních žil jsou definovány flebografickým vyšetřením dolní duté žíly a pánevních žil. Aby se zabránilo případným komplikacím, je při endovaskulárních intervencích nutno brát tyto charakteristiky v úvahu.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Endovascular embolization of gonadal veins

Pelvic varicose veins

Venous pelvic pain

Knowledge of the clinical and anatomical variations of the pelvic venous system plays a significant role in the diagnosis and transcatheter methods of treatment of pelvic varicose veins. The most important characteristics of gonadal veins are identified by phlebography of the inferior vena cava and pelvic veins. These characteristics should be taken into account during endovascular interventions in order to avoid possible complications.

Pelvic varicose veins (PVV) is a disease characterized by dilatation of ovarian veins and pelvic venous plexuses. Nonetheless, when there is retrograde blood flow, ovarian venous insufficiency can be encountered in patients with normal venous diameter (4–5 mm). According to various authors, the incidence of PVV among females is approximately 30% which shows the gravity of this medical and social problem. Per several studies, 10–70% of PVV patients also develop varicose veins of the lower extremities:¹ in 10–62% of cases, the cause of recurrent lower limbs varicosities is pelvio-perineal reflux.^{2,3}

The diagnosis and treatment of PVV remains the focus of attention among phlebologists and vascular surgeons, because there are still no generally accepted recommendations that dictate treatment algorithms for patients

with unusual venous anatomies as well as clear indications and contraindications for surgical cure.⁴ Phlebography is currently the standard diagnostic method for PVV. In the normal pelvic venous system, the right and left common iliac veins empty into the inferior vena cava (IVC) at the level of the lower edge of the L5.³

Typically, inferior vena cava (IVC) is valveless, retroperitoneal, and on the right of the abdominal aorta. The ascending lumbar vein which joins the paired lumbar veins empties directly into IVC. The longer left ovarian vein (LOV) usually drains into the left renal vein, while the shorter right ovarian vein (ROV) on the other hand empties directly into IVC.^{5,6}

Normally, the LOV forms anastomoses with the inferior mesenteric vein, which in 49% of women drain into the

middle segment of the LOV. However, the ROV is more variable: it anastomoses with the superior mesenteric vein in 60% of cases, drains into the infrarenal segment of IVC, or in 30% of cases, empties into the confluence of the right renal vein (RRV) and the IVC. In 10% of cases, it drains directly into the intrarenal branches of the right renal vein.⁷

The first pelvic phlebography ever performed was by Guillaume and Beau in 1954. It showed tortuous and dilated gonadal veins without pelvic congestion syndrome (PCS). The anatomy of the female pelvic venous system differs significantly from person-to-person and is quite complex – especially with respect to the various venous plexuses surrounding the vagina and uterus.⁸ Whilst the cystic plexus has valves, the uterine and the pampiniform plexuses are valveless.⁹

In 6–15% of women, the left gonadal veins are valveless. Meanwhile, in 41% of patients, congenital gonadal venous insufficiency occurs on the left and on the right in 46%.¹⁰ As a rule, in most patients, the development of PCS is facilitated by both congenital defects of the tributaries of the IVC and the normal anatomical ovarian blood flow.¹¹

Per the results of many studies, 17% of people have abnormal renal veins,^{12,13} 0.5–30% of whom have multiple renal veins (most often of the right side).¹² In 26–29% of these people, the renal veins are double, whereas triple renal veins occur in 5–9.7% of them.¹⁴ Anomalies of LRV have been found in only 5% of observed patients.¹² A good example is a case of four right renal veins with multiple renal arteries.¹⁵

Apart from the above-described defects in the development of renal veins, other structural anomalies include circumaortic LRV, which has quite a rare incidence (0.3–5% of cases).¹⁶ Observations by N. Drabe et al. (2001) showed that the prevalence of retroaortic LRV was 0.8–7%.^{17,18} According to M. Izumiyama et al. (1997), retroaortic LRV develops when the ventral arch of the aortic collar regresses, whilst the dorsal arch persists to form LRV. The ventral portion develops between supracardinal veins, and the posterior portion originates from the supracardinal venous anastomosis.¹⁹ The clinical manifestations of the retroaortic position of LRV are impaired venous outflow and development of renal venous congestion, resulting in ovarian varicose veins.²⁰

From a surgical point of view, in order to avoid recurrence of PVV, it is very important to take into account the possibility of 1–2 lower lumbar veins or double gonadal veins draining into the LRV. This anatomical variation occurs in 37–65% of females.¹⁹ Moreover, for a successful phlebography, it is necessary to know all the possible anatomical defects of LRV drainage into the IVC. Anomalies of LRV are classified according to:

1. Number of veins

- I) presence of accessory renal veins;
- II) double left renal vein:
 - a) with drainage of adrenal vein into the upper left renal vein;
 - b) with drainage of adrenal vein into the lower left renal vein;

- III) incomplete bifurcation of left renal vein;
- IV) multiple left renal veins.

2. Retroaortic left renal vein

3. Extracaval drainage

- I) into the iliac vein;
- II) into the hemiazygos vein;
- III) into the iliac and hemiazygos veins (after splitting);
- IV) into the precaval venous plexus.

4. Vertebral level

- I) high – above the L1;
- II) low – below L2.

5. Venous pathologies

- I) stenosis;
- II) presence of valves;
- III) other.

Futhermore, J.K. Nam et al. (2010) described 4 anatomical variations of drainage of a retroaortic LRV into IVC (Fig. 1).²⁰ Though most of the anatomical variations of pelvic veins have no functional significance, they can pose difficulties during femoral vessels catheterization or pelvic surgeries.²¹

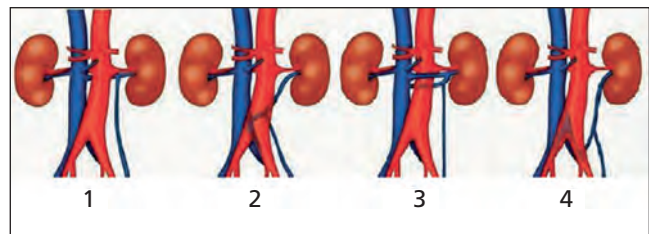


Fig. 1 – Possible forms of retroaortic left renal vein drainage: type 1 – directly into the inferior vena cava (typical at L1–L2); type 2 – inferiorly into the inferior vena cava (below L1–L2); type 3 – circumaortically into the inferior vena cava; type 4 – into the left common iliac vein.

Mack Shin et al. (2014) in a retrospective study to determine the prevalence of congenital defects of iliac veins reviewed the multidetector computed tomography of 2,488 patients. They presented their findings in a schematic drawing (Fig. 2). A normal IVC is right-sided, i.e., it lies to the right of the aorta. A left-sided IVC is a congenital defect whereby IVC is located on the left of aorta with LRV crossing aorta anteriorly to join RRV and the right-sided suprarenal segment of IVC (Fig. 3).²² The prevalence of a left-sided IVC is 0.2–0.5%.²³

A double IVC is a rare occurrence, found in 0.6–2.3% of study subjects.^{24,25} M. Itoh et al. (2001) explained that a double IVC forms when left supracardinal veins persist (Fig. 4).²⁶ Also, aplasia of the hepatic segment of IVC and its communication with the azygos vein is seen in 0.6% of instances.²⁶ This defect of IVC deserves much attention since under unfavourable conditions, (trauma, surgery, or a history of infection) it can be complicated by deep vein thrombosis and chronic venous insufficiency.²⁷

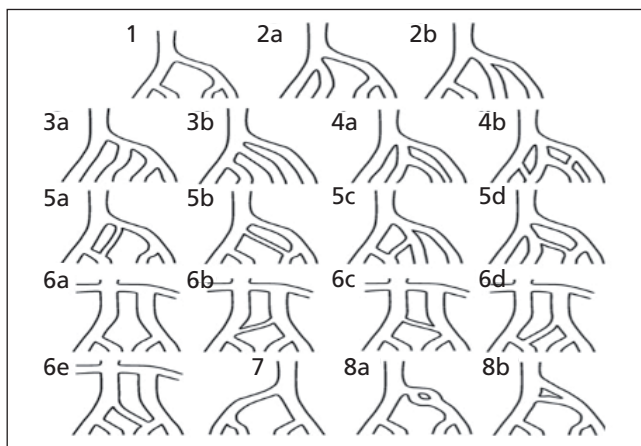


Fig. 2 – Schematic presentation of pelvic venous variations. Type 1: normal iliac venous connection – 79.1% of study subjects; type 2: high joining of the internal iliac vein to the ipsilateral external iliac vein – 7.8%; type 3: internal iliac vein joins the contralateral common iliac vein – 2.3%; type 4a: internal iliac veins form a common trunk – 0.4%; type 4b: internal iliac veins form a common trunk and communicating veins between the ipsilateral external iliac vein and the internal iliac vein – 0.5%; type 5 (a, b): communicating vein between the internal iliac vein and contralateral common iliac vein – 6.9%; type 5 (c, d): communicating vein between the internal iliac vein (or tributaries for it) and the contralateral internal iliac vein – 0.9%; type 6a: double inferior vena cava without a connecting vein – 0.2%; type 6 (b, c): double inferior vena cava with a connecting vein between the common iliac veins – 0.5%; type 6 (d, e): double inferior vena cava with a connecting vein between the common iliac vein and internal iliac vein – 0.2%; type 7: left inferior vena cava – 0.1%; type 8a: segmental duplication of the common iliac vein – 0.2%; type 8b: duplication of the common iliac vein with separate drainage to the inferior vena cava and contralateral iliac vein – 0.2%.

Case report. Right ovarian vein dilatation, most probably due to inferior vena cava transposition

A 27-year-old nulligravid patient presents with dyspareunia, dysmenorrhea, and pain in the right iliac region. She

had these symptoms for over 3 years. The pain intensified during physical activities and was refractory to phlebotonics. She is on hormonal replacement therapy (YAZ). Her previous medical history includes autoimmune thyroiditis.

An MRI revealed a left-sided infrarenal segment of IVC, signs of stenosis in the middle and proximal segments of the right common iliac vein, and dilated right ovarian vein (12 mm), ascending lumbar vein (10–12 mm), parametric venous plexus (12 mm), arcuate vein (9 mm). The IVC above its bifurcation was 20×16.5 mm (Fig. 4). She was diagnosed with pelvic varicose veins and pelvic congestion syndrome. A phlebography of IVC and pelvic veins by femoral access with a 5F Cobra 1 catheter (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) revealed the same findings. A superselective embolization of the right ovarian vein with a Penumbra Coil 35 was performed (Fig. 5).



Fig. 4 – Non-contrast MRI phlebography of IVC and pelvic veins. 1 – dilated right ovarian vein; 2 – inferior vena cava.

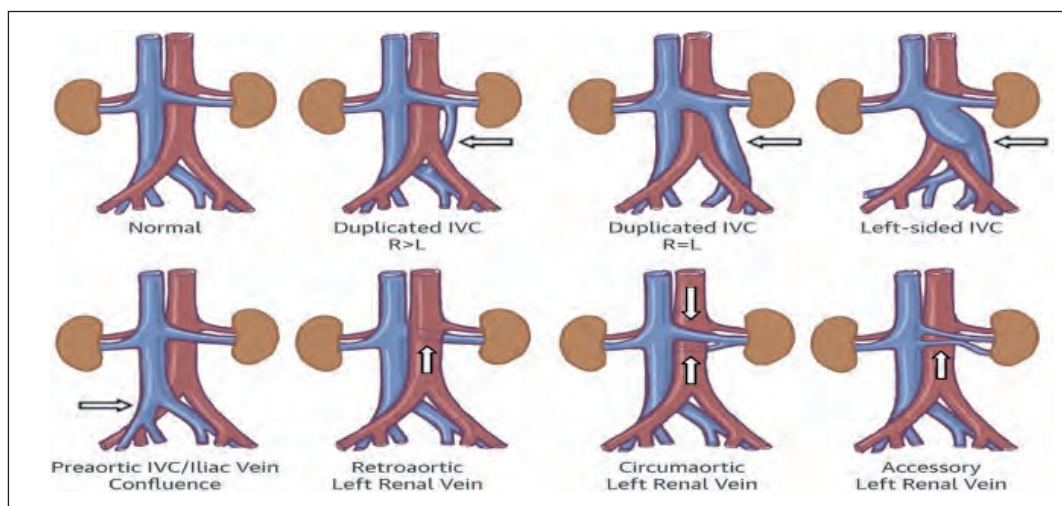


Fig. 3 – Variations of left-sided IVC. IVC – inferior vena cava; L – left; R – right. Adapted with permission from Truty et al. *Ann Vasc Surg* 2007;21:186–197.

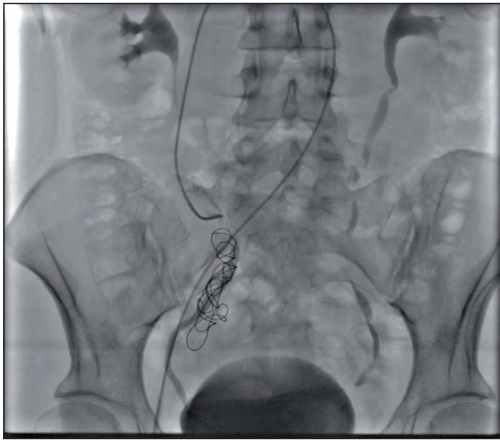


Fig. 5 – Phlebography and embolization of right ovarian vein.



Fig. 6 – MRI of lumbar-sacral vertebrae.

A week after the procedure, the patient experienced significant symptoms reduction, but starting having pains in the area of the coil embolization. Abdominal and transvaginal ultrasounds did not reveal a perforation nor an ulceration in this area. An MRI of the lumbar-sacral vertebrae showed osteochondrosis of L1–S1, spondylarthrosis and prolapse of the L1–L2 intervertebral disc (Fig. 6).

She was referred to a neurologist and after treatment, the pain regressed. A repeated IVC and pelvic veins phlebography 2 months after the procedure showed right ovarian vein obliteration and no pelvic congestion syndrome. This case report indicates that an IVC anomaly (transposition) can be the reason of a late diagnosis.

Conclusion

Therefore, congenital defects of IVC and its tributaries is a risk factor for the development of chronic pelvic venous insufficiency. A retroaortic LRV may present clinically as obstructed venous outflow and congestive renal venous

hypertension, which culminates in the development of ovarian varicose veins.^{20,28} Also, anaplasia of the hepatic segment of IVC can cause symptoms of peripheral venous thrombosis and chronic venous insufficiency, which in 50% of instances are bilateral.²⁹

The high prevalence of multiple right renal veins is associated with the peculiarities of development of the abdominal right and left venous system. Whereas RRV develops from multiple mesonephros veins, LRV originates from left subcardinal and supracardinal venous anastomosis.³⁰ Variations of IVC and its tributaries development can have serious clinical effects (from PVV to gonadal and iliac venous thrombosis), and so, should be taken into consideration during interventional procedures. Careful interpretation of results of non-invasive diagnostic methods could help prevent serious mistakes in patient management.

Reference

1. Whiteley AM, Taylor DC, Dos Santos SJ, et al. Pelvic venous reflux is a major contributory cause of recurrent varicose veins in more than a quarter of women. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014;2:411–415.
2. Asciutto G, Mumme A, Asciutto KC, et al. Pelvic vein incompetence influences pain levels in patients with lower limb varicosity. *Phlebology* 2010;25:179–183.
3. Lasry JL, Coppe G, Balian E, Borie H. Pelvi-perineal venous insufficiency and varicose veins of the lower limbs: duplex Doppler diagnosis and endoluminal treatment in thirty females. *J Mal Vasc* 2007;32:23–31.
4. Antignani PL, Lazarashvili Z, Monedero JL, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int Angiol* 2019;38:265–283.
5. Lopez AJ. Female pelvic vein embolization: indications, techniques, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:806–820.
6. Black CM. Anatomy and physiology of the lower-extremity deep and superficial veins. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:68–73.
7. Koo S, Fan CM. Pelvic congestion syndrome and pelvic varicosities. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:90–95.
8. Beckett D, Dos Santos SJ, Dabbs EB, et al. Anatomical abnormalities of the pelvic venous system and their implications for endovascular management of pelvic venous reflux. *Phlebology* 2018;33:567–574.
9. Seddon J. The management of varicose veins. *Br J Surg* 1973;60:345–347.
10. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Right and left gonadal veins. Anatomical and statistical study. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1966;4:593–601.
11. Kamina P, Chansigaud JP. Functional anatomy of pelvic veins in women. *Phlebologie* 1989;42:363–384.
12. Ali-El-Dein B, Osman Y, Shokeir AA, et al. Multiple arteries in live donor renal transplantation: surgical aspects and outcomes. *J Urol* 2003;169:2013–2027.
13. Mathews R, Smith PA, Fishman EK, Marshall FF. Anomalies of the inferior vena cava and renal veins: embryologic and surgical considerations. *Urology* 1999;53:873–880.
14. Satyapal KS, Kalideen M, Haffjee AA, et al. Left renal vein variations. *Surg Radiol Anat* 1999;21:77–81.
15. Watarai Y, Kubo K, Hirano T, et al. Intravenous digital subtraction angiography and helical computed tomography in evaluation of living renal donors. *Int J Urol* 2001;8:417–422.
16. Urban BA, Ratner LE, Fishman EK. Tree-dimensional volume-rendered CT angiography of the renal arteries and veins: normal anatomy, variants and clinical applications. *Radio-graphics* 2001;21:373–386.

17. Drabe N, Zund G, Hoerstrup SP, et al. Surgical management of retro-aortic left renal vein in combined abdominal aortic and coronary surgery. *Vasa* 2001;30:135–137.
18. Mandal AK, Cohen C, Montgomery RA, et al. Should the indications for laparoscopic live donor nephrectomy of the right kidney be the same as for the open procedure? Anomalous left renal vasculature is not a contraindication to laparoscopic left donor nephrectomy. *Transplantation* 2001;71:660–664.
19. Izumiyama M, Horiguchi M. [Two cases of the retroaortic left renal vein and a morphogenetic consideration of the anomalous vein]. *Kaibogaku Zasshi* 1997;72:535–543. Japanese.
20. Nam JK, Park SW, Lee SD, Chung MK. The clinical significance of a retroaortic left renal vein. *Korean J Urol* 2010;51:276–280.
21. Chen H, Emura S, Nagasaki S, Kubo KY. Double inferior vena cava with inter iliac vein: a case report and literature review. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2012;88:147–151.
22. Jiménez R, Morant F. The importance of venous and renal anomalies for surgical repair of abdominal aortic aneurysms. In: Grundmann RT (Ed.) *Diagnosis, screening and treatment of abdominal, thoracoabdominal and thoracic aortic aneurysms*. In Tech 2011; 269–275.
23. Huntington GS, McLure CF. The development of the veins in the domestic cat (*Felis domestica*) with especial reference, 1) to the share taken by the supracardinal vein in the development of the postcava and azygous vein and 2) to the interpretation of the variant conditions of the postcava and its tributaries, as found in the adult. *Anatomical Record* 1920;20:1–29.
24. Mathews R, Smith PA, Fishman EK, Marshall FF. Anomalies of the inferior vena cava and renal veins: embryologic and surgical considerations. *Urology* 1999;53:873–880.
25. Ashley DW, Gamblin TC, Burch ST, Solis MM. Accurate deployment of vena cava filters: comparison of intravascular ultrasound and contrast venography. *J Trauma* 2001;50:975–981.
26. Itoh M, Moriyama H, Tokunaga Y, et al. Embriological consideration of drainage of the left testicular vein into the ipsilateral renal vein: analysis of cases of a double inferior vena cava. *Int J Androl* 2001;24:142–152.
27. Gayer G, Luboshitz J, Hertz M, et al. Congenital anomalies of the inferior vena cava revealed on CT in patients with deep vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:729–732.
28. Hayashi M, Kume T, Nihira H. Abnormalities of renal venous system and unexplained renal hematuria. *J Urol* 1980;124:12–16.
29. Fernandes R, Israel RH. Isolated azygos continuation of the inferior vena cava in the elderly. *Respiration* 2000;67:229–233.
30. Watarai Y, Kubo K, Hirano T, et al. Intravenous digital subtraction angiography and helical computed tomography in evaluation of living renal donors. *Int J Urol* 2001;8:417–422.

SÍLA VE VAŠICH RUKOU

SÍLA Jardiance® (empagliflozin)

Nová indikace k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí^{*1}

^{*}Dospělí pacienti s chronickým srdečním selháním (NYHA třída II, III nebo IV) a sníženou ejekční frakcí (LVEF ≤ 40 %).²

LVEF – ejekční frakce levé komory; NYHA – New York Heart Association.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. 2. Packer M, Anker Z, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced® Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424.

Zkrácená informace o léčivém přípravku — Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykémie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do eGFR 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. Srdeční selhání: doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetes mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetes mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (zvané též Fournierova gangréna). V případech podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. Srdeční selhání: Přípravek Jardiance se nedoporučuje u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykémie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg), **Datum poslední revize textu:** 22. 10. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Přehled a použití validovaných algoritmů využívajících vysoce senzitivní metodu stanovení srdečního troponinu k časně diagnostice akutního infarktu myokardu

(Overview and application of validated algorithms using high-sensitivity cardiac troponin assays for early diagnosis of acute myocardial infarction)

Vladimír Jakub^{a,b}, Tomáš Ondruš^{a,b}, Miroslava Beňovská^{c,d}, Martin Doleček^e,
Andrea Křivanová^{f,g}, Hana Šimáčková^h, Tomáš Zatočil^a, Petr Kala^{a,b}, Jiří
Pařenica^{a,b}, Petr Lokaj^{a,b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^d Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^e Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^f Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^g Interní hematologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^h Klinika interní, geriatry a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 1. 5. 2021

Přijat: 23. 5. 2021

Dostupný online: 23. 11. 2021

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

Akutní koronární syndrom

Algoritmus

Vysoce senzitivní troponin

SOUHRN

Bolesti na hrudi jsou jedním z vedoucích důvodů návštěv urgentního příjmu a hlavním symptomem akutního infarktu myokardu (AIM). Základem diagnostiky AIM je stanovení hodnoty biochemických markerů srdeční ischemie v krvi. Aktuálním zlatým standardem je srdeční troponin. Rozšíření vysoce senzitivních metod umožňujících detekci velmi nízkých hodnot srdečního troponinu představuje výzvu pro správnou interpretaci výsledků. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti upřednostňují použití validovaných algoritmů rule out/rule in k rychlému a bezpečnému vyloučení AIM a/nebo k časně identifikaci a zahájení léčby pacientů s vysokým rizikem finální diagnózy AIM. Článek předkládá srozumitelné informace o využití vysoce senzitivní metodiky stanovení srdečních troponinů v klinické praxi. Přináší algoritmy preferované Evropskou kardiologickou společností a užitečné informace k interpretaci výsledků v některých specifických skupinách pacientů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Chest pain is one of the leading reasons for emergency department visits and the chief symptom of acute myocardial infarction (AMI). The measurement of myocardial injury biochemical markers' blood level is essential for the diagnosis of AMI. Cardiac troponin is the current international gold standard marker. The contemporary expansion in the usage of high-sensitivity assays that can detect cardiac troponin at very low levels presents a challenge for accurate interpretation of results. European Society of Cardiology guidelines prioritize the employment of validated rule out/rule in algorithms to rule out AMI safely and rapidly and/or to early identification of patients with high risk for AMI and initiation of their therapy. This article presents comprehensible information about use of high-sensitivity cardiac troponins in clinical practice. It also provides algorithms preferred by European Society of Cardiology and useful information to interpret results in specific groups of patients.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Acute myocardial infarction

Algorithm

High-sensitivity troponin

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Lokaj, Ph.D., Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: alveus@seznam.cz
DOI: 10.33678/cor.2021.064

Úvod – pacient s bolestí na hrudi

Bolesti na hrudi představují jednu z nejčastějších příčin vyšetření na urgentních příjmech. V České republice je ročně hospitalizováno dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR až 18–19 tisíc pacientů s akutním infarktem myokardu.¹ Finální diagnózu akutní infarkt myokardu má v populaci pacientů vyšetřených na urgentních příjmech pro bolesti na hrudi asi jen 15–20 %.^{2–4} V České republice se dá předpokládat ročně 90–120 tisíc pacientů vyšetřených pro bolesti na hrudi. Počet vyšetřených pacientů může být vyšší, protože ročně je dle údajů zdravotních pojišťoven stanovena hodnota troponinu v ČR, který se užívá k vyloučení akutního koronárního syndromu (AKS), téměř u 300 tisíc lidí.

Základem vyšetření pacientů s bolestí na hrudi je správně odebraná anamnéza, klinické vyšetření a klidový EKG záznam. V řadě případů může pomoci echokardiografické vyšetření.⁵ Ve skupině pacientů s podezřením na AKS bez elevace úseku ST (NSTEMI-AKS) se stalo standardem k vyloučení (rule-out) nebo potvrzení diagnózy (rule-in) vyšetření pomocí kardijspecifických biomarkerů. Podle současných doporučení je preferováno stanovení kardiálního troponinu (I nebo T) vysoce senzitivní metodou.⁵ U pacienta s AKS s perzistující elevací úseku ST nebo velmi vysokým rizikem je stěžejní co nejrychlejší zprůchodnění infarktové tepny. V takovém případě nečekáme na výsledek biochemických vyšetření.

Srdeční troponiny a jejich stanovení vysoce senzitivní metodou – základní analytické pojmy

Srdeční troponiny (cTn) I a T jsou proteiny kontraktilního aparátu kardiomyocytů a jsou specifické právě pro tyto buňky. Srdeční troponiny jsou přítomné také volně v cytoplazmě kardiomyocytů. Při strukturálním poškození kardiomyocytů proto dochází rychle k jejich uvolnění do krevního oběhu, a to nezávisle na etiologii infarktu.⁶ Pro svou orgánovou specifitu a vysokou senzitivitu představují biochemický marker první volby v detekci poškození myokardu a použití jiných markerů (např. myoglobinu, myokardiálního izoenzymu kreatinkinázy – CK-MB) než cTn v diagnostice NSTEMI-AKS není dle Evropské kardiologické společnosti (ESC) doporučeno.⁵ Správnou klinickou interpretací laboratorního stanovení koncentrace cTn v krvi může podpořit znalost některých pojmů. LoB (level of blank) představuje nejvyšší výsledek měření, který může být pozorován (s určenou pravděpodobností) pro slepý (blank) vzorek. LoB nepředstavuje koncentraci, od které lze měřit (nezaměňovat za level of detection), ale množství, pro které je bezpečně generován pozitivní signál měřicího systému (z analytického hlediska se jedná o 95. percentil analytického signálu testovaného vzorku, séra nebo plazmy, při nulové koncentraci cTn). LoB uvádíme pro úplnost, v klinické praxi se běžně nevyužívá. Z klinického hlediska je důležitá hodnota LoD (level of detection – hladina detekovatelnosti) – nejnižší koncentrace cTn ve vzorku, která je spolehlivě detekovatelná testem (analyticky je definována jako průměrná hodnota

koncentrace, při které je 95% spolehlivost, že hodnota signálu při analytickém stanovení je nad LoB). Dále je definován 99. percentil vyšetření „zdravé“ referenční populace, který představuje konsenzuálně určenou cut-off hodnotu odlišující ještě normální hodnoty cTn od zvýšených. Laboratorní kity používané v klinické praxi by měly mít variační koeficient (coefficient of variation, CV) v oblasti 99. percentilu 10 % a méně. Dalším důležitým pojmem, který lze využít v klinické praxi, je myokardiální poškození, které je definováno laboratorně jako zvýšení hodnoty cTn nad 99. percentil.⁷ Hodnota 99. percentilu je stanovena experimentálně výrobcem pro jednotlivé diagnostické testy. Problémem konceptu 99. percentilu jsou demografické rozdíly různých populací, analytické rozdíly jednotlivých diagnostických testů a také rozdíly v definování „zdravé“ populace. Z toho vyplývá nemožnost přímého porovnání ani přepočtu výsledků cTn stanovených rozdílnými testy. Je proto nutné znát hodnotu 99. percentilu dle dokumentace výrobce používaného testu, což platí zejména pro metody hs-cTnI různých výrobců, protože hs-cTnT je stanovováno pouze unikátní patentovanou metodou firmy Roche. Hodnoty 99. percentilu, LoD, LoB a CV pro jednotlivé kity je taky možné najít na webu Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (IFCC).⁸

V současnosti je doporučeno stanovení cTn vysoce senzitivními (high-sensitivity – hs) metodami, které zvýšily schopnost detekce a kvantifikace poškození myokardu. To pomohlo k zrychlení a zpřesnění diagnostiky infarktu myokardu (IM).^{5,7} Vysoce senzitivní metody definuje IFCC pomocí dvou Appleho kritérií: 1. variační koeficient 99. percentilu zdravé populace $\leq 10\%$ a 2. schopnost změřit u alespoň 50 % zdravých osob hodnotu cTn vyšší než LoD a nižší než 99. percentil zdravých osob.⁹ Věk, renální dysfunkce, čas od vzniku bolesti a pohlaví jsou, mimo chronická srdeční onemocnění, faktory, které nejvíce ovlivňují koncentraci hs-cTn u pacientů s podezřením na NSTEMI-AKS. Chronické stabilní zvýšení hodnoty cTn nad hodnotu 99. percentilu představuje dle definice myokardiální postižení (myocardial injury) a je častější u pacientů s vyšším věkem a při renální dysfunkci. Je to dáno především častým kardiovaskulárním onemocněním těchto pacientů. U žen jsou hodnoty 99. percentilu nižší, proto některá doporučení preferují používat hodnoty 99. percentilu specifické pro pohlaví.⁷ Na druhé straně použití cut-off hodnot specifických pro pohlaví nepřineslo v klinické praxi při diagnostice infarktu myokardu na urgentním příjmu oproti jednotné cut-off hodnotě významnou reklasifikaci pacientů. To se vysvětluje korekcí pohlavních rozdílů vyšším věkem u žen s IM.^{10,11} Proto ESC při použití algoritmu pro NSTEMI-AKS doporučuje ponechat standardní jednotné cut-off hodnoty těchto algoritmů do doby, než bude možné zahrnout efekt všech čtyř ovlivňujících faktorů.^{5,7} V České republice je podle dat externího hodnocení kvality laboratoří používaných pět laboratorních souprav pro stanovení cTnI vysoce senzitivní metodou (Access, firma BeckmanCoulter; Architect + Alinity, firma Abbott; Centaur + Atellica, firma Siemens; Pathfast, firma PSH; AIA PACK, firma TOSOH) a 1 souprava pro hs-cTnT (Elecsys®, firma Roche). Diagnostická přesnost hs-cTnT a hs-cTnI je porovnatelná.^{12,13}

Tabulka 1 – Rozdělení příčin elevace koncentrace srdečních troponinů podle ischemického a neischemického původu⁵⁻⁷

Myokardiální poškození související s akutní ischemií
Ischemie myokardu při ruptuře aterosklerotického plátu a trombóze (IM 1. typu)
Ischemie myokardu při nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku (IM 2. typu)
- Koronární spasmus, koronární embolizace, mikrovaskulární dysfunkce - Disekce aorty nebo těžká vada aortální chlopně - Setrvalá tachykardie nebo bradykardie - Hypotenze nebo těžká hypertenze - Těžká anémie, těžké respirační selhání
Ostatní příčiny myokardiálního poškození
- Srdeční příčiny - Srdeční selhání, akutní a chronické - Zánětlivá onemocnění (myokarditida, poškození myokardu při perikarditidě a infekční endokarditidě) - Kardiomyopatie, takotsubo syndrom - Trauma (srdeční kontuze, katérová ablace, defibrilační výboj, implantace kardiostimulátoru, endomyokardiální biopsie, kardiokirurgická operace, KPR) - Perkutánní koronární intervence - Systémové příčiny - Léková toxicita (např. antracykliny a herceptin) - Plicní embolie, plicní hypertenze - Akutní neurologické onemocnění, např. cévní mozková příhoda a subarachnoidální krvácení - Chronické onemocnění ledvin - Kriticky nemocní (např. šok, seps, popáleniny)

IM – infarkt myokardu; KPR – kardiopulmonární resuscitace.

Příčiny elevace cTn

Zvýšení koncentrace cTn v krvi nad 99. percentil je způsobeno poškozením myokardu. Zcela raritně se můžeme setkat s falešně pozitivním testem. Obecně lze příčiny elevace troponinu rozdělit na ischemické a neischemické nebo kardiální a systémové (tabulka 1). Pokud nejsou přítomny klinické známky ischemie myokardu, je potřeba pátrat po jiných příčinách elevace cTn. Velice důležité je odlišit akutní myokardiální poškození od chronického pomocí zachycení změny koncentrace cTn v čase. V klinické praxi se snažíme dokumentovat vzestup a/nebo pokles hodnot opakovaným měřením cTn. Za signifikantní se považuje změna > 20 % nebo ještě lépe změna absolutní hodnoty hs-cTn, která je definována v závislosti na čase (odstup od stanovení obou měření se užívá jedna, dvě nebo tři hodiny) a typu použitého laboratorního kitu.^{7,14}

Čtvrtá univerzální definice infarktu myokardu

Historicky lze sledovat, jak definice infarktu myokardu sledovala pokrok laboratorních metod detekujících myokardiální poškození.⁶ Nejaktuálnější čtvrtá univerzální definice IM z roku 2018 definuje myokardiální poškození (myocardial injury) jako průkaz zvýšené hodnoty srdečních troponinů. Podkladem akutního infarktu myokardu je akutní myokardiální poškození způsobené ischemií. Klinicky se dělí na pět typů. Infarkt myokardu 1. typu je

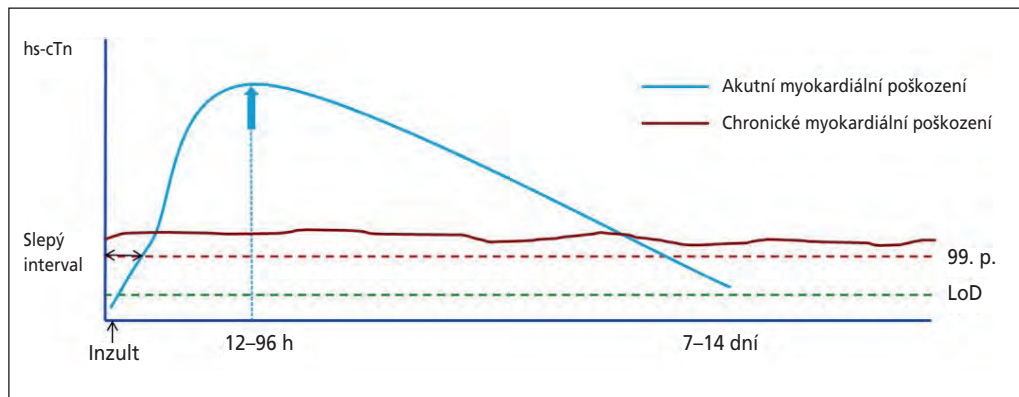
způsoben atherotrombotickým poškozením koronární tepny obvykle spouštěným rupturou nebo erozí aterosklerotického plátu. Diagnostické kritérium pro IM 1. typu je přítomnost vzestupu a/nebo poklesu koncentrace cTn s minimálně jednou hodnotou nad 99. percentil a zároveň klinický a/nebo EKG a/nebo zobrazovací metodou dokladovaný nálezkem akutní ischemie myokardu. Infarkt myokardu 2. typu vzniká v důsledku myokardiální ischemie na podkladě nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku bez přítomnosti koronární atherotrombózy (například spasmus koronárních tepen, embolie do koronárních tepen, disekce koronární tepny, tachy-brady arytmiie, těžká anémie, respirační selhání, těžká hypotenze nebo hypertenze nebo septický šok). Tento typ infarktu myokardu může být podpořen významným aterosklerotickým poškozením koronárních tepen bez průkazu přítomnosti trombu. Infarkt myokardu 4. a 5. typu je spojený s výkonem na koronárních tepnách (perkutánní koronární intervence, resp. aortokoronární bypass). Infarkt myokardu 3. typu zahrnuje pacienty s klinicky zjevným nebo patologicky prokázaným infarktem myokardu, ale bez laboratorního průkazu myokardiálního poškození (např. náhlá srdeční smrt se zachycenou myokardiální ischemií). V laboratorní diagnostice se preferuje použití vysoce senzitivních metod stanovení cTnT nebo cTnI. V případě nedostupnosti stanovení cTn je možné použít stanovení CK-MB.⁷

Dynamika cTn u myokardiálního poškození

Uvolnění cTn do krve při akutním myokardiálním poškození je ovlivněno průtokem krve a existuje významná variabilita v rychlosti dosažení hodnot přesahujících 99. percentil a vrcholových hodnot. Současné algoritmy ke stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi využívají mimo absolutní hodnoty cTn i princip změny koncentrace cTn za určitý čas, který se označuje jako delta (symbol Δ).⁷ Pomocí vysoce senzitivních metod je možné zachytit vzestup cTn již 15 minut po poškození myokardu.¹⁵ Nicméně negativní hodnota cTn do tří hodin od vzniku potíží jednoznačně nevylučuje infarkt myokardu, hovoříme o tzv. slepém intervalu. Jak dokumentuje obrázek 1, nejprve dochází k vzestupu koncentrace cTn v krvi v hodnotách pod 99. percentilem, pak následuje relativně rychlý vzestup koncentrace, kdy je delta nejlépe patrná. Vrcholu koncentrace cTn je dosaženo za 12–24 hodin, v závislosti na revascularizaci infarktové tepny. V době vrcholu nemusí být hodnota delty při opakovaném odběru v časovém intervalu jedné až tří hodin zachytitelná. Za vrcholem dochází k relativně pomalejšímu poklesu koncentrace cTn (obr. 1). Opakovaný odběr cTn pomáhá rozlišit akutní a chronické myokardiální poškození. Z uvedeného je patrné, že jednorázové stanovení cTn, zejména v prvních třech hodinách, je k vyloučení myokardiálního poškození nedostatečné.⁷

Validované protokoly k rizikové stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi

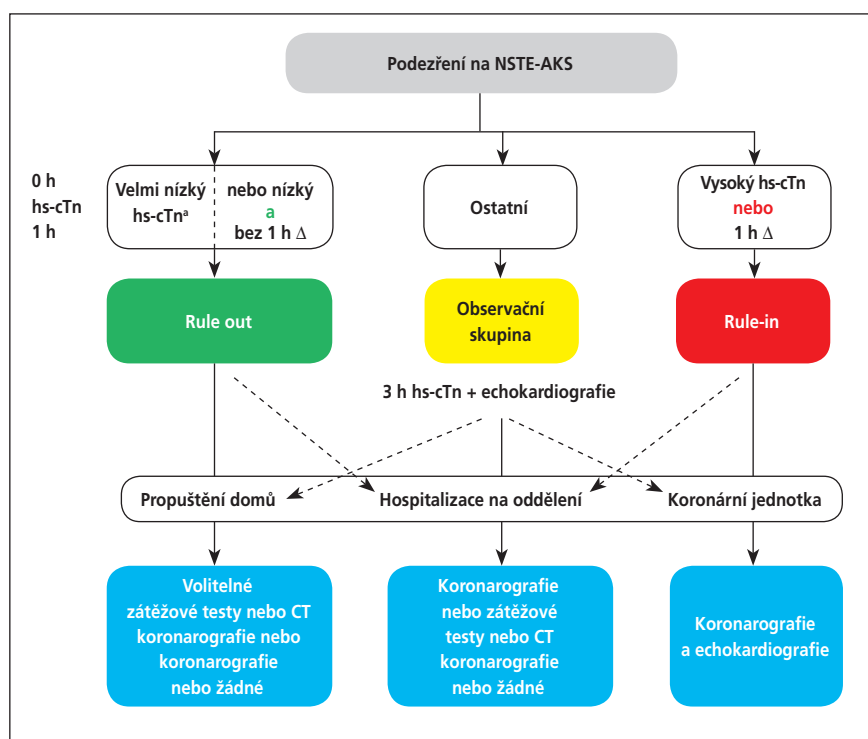
V odborné literatuře byla publikována řada algoritmů využívajících vysoce senzitivní metodu stanovení cTn k rizikové stratifikaci pacientů s bolestí na hrudi, samozřejmě



Obr. 1 – Dynamika cTn u myokardiálního poškození. 99. p. – 99. percentil; hs-cTn – srdeční troponiny stanovené vysoce senzitivní metodou; LoD – hladina detekovatelnosti.

ve spojení s vyhodnocením EKG a klinickým zhodnocením. Práce jsou založeny na rozsáhlých, většinou prospektivně sledovaných skupinách pacientů vyšetřených na urgentních příjmech s podezřením na AKS. V klinické praxi je důležité, aby každá nemocnice měla zavedený jeden algoritmus, který konzistentně používají všichni lékaři. Daný algoritmus musí být validovaný pro laboratorní metodu, kterou nemocnice ke stanovení cTn používá. Algoritmy slouží k rychlé stratifikaci rizika, jak je u pacienta pravděpodobná finální diagnóza akutního infarktu myokardu. Pacienti jsou rozděleni do skupiny s velmi malým rizikem finální diagnózy infarktu myokardu (riziko nižší než 0,5 %) – skupina rule-out; skupiny, kdy je infarkt myokardu vysoce pravděpodobný – skupina rule-in (kolem

70 % pacientů má finální diagnózu infarkt myokardu); a skupiny observační, kdy bývá finální diagnóza infarktu myokardu asi u 25 % pacientů (obr. 2).⁵ Je potřeba zdůraznit, že algoritmy neslouží k určení finální diagnózy, ale pouze k rizikové stratifikaci a rychlému rozhodnutí, jak se dále o pacienta na urgentním příjmu postarat. Je nutné si uvědomit, že pokud je pacient přiřazen do skupiny rule-out, neznamená to, že může být automaticky propuštěn. Finální diagnóza může být i nestabilní angina pectoris nebo jiné závažné onemocnění (např. plicní embolie, aortální disekce a jiné). Na druhé straně prognóza těchto pacientů je dle studií velmi dobrá, riziko úmrtí nízké, a pokud jsme vyloučili jiné závažné onemocnění, lze většinou pacienta došetřit ambulantně.^{2,12,16,17} Naopak



Obr. 2 – 0/1h algoritmus ESC, upraveno dle Colleta et al.⁵ 0 a 1 h označují čas od prvního odběru. hs-cTn – srdeční troponiny stanovené vysoce senzitivní metodou; NSTEMI-ACS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST. ^a Jenom při začátku bolesti na hrudi déle než tři hodiny od odběru.

Tabulka 2 – Cut-off hodnoty 0/1h a 0/2h algoritmů ESC specifické pro jednotlivé laboratorní kity hs-cTn⁵

0/1 h algoritmus ESC	Velmi nízký hs-cTn	Nízký hs-cTn	Bez 1 h Δ	Vysoký hs-cTn	1 h Δ
hs-cTnT (Elecsys®, Roche)	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 5
hs-cTnI (Architect®, Abbott)	< 4	< 5	< 2	≥ 64	≥ 6
hs-cTnI (Centaur®, Siemens)	< 3	< 6	< 3	≥ 120	≥ 12
hs-cTnI (Access®, BeckmanCoulter)	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 15
hs-cTnI (Pathfast®, LSI Medience)	< 3	< 4	< 3	≥ 90	≥ 20
0/2h algoritmus ESC					
hs-cTnT (Elecsys®, Roche)	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 10
hs-cTnI (Architect®, Abbott)	< 4	< 6	< 2	≥ 64	≥ 15
hs-cTnI (Centaur®, Siemens)	< 3	< 8	< 7	≥ 120	≥ 20
hs-cTnI (Access®, BeckmanCoulter)	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 20
hs-cTnI (Pathfast®, LSI Medience)	< 3	Zatím neurčeno	Zatím neurčeno	≥ 90	Zatím neurčeno

ESC – Evropská kardiologická společnost; hs-cTnI – srdeční troponin I stanovený vysoce senzitivní metodou; hs-cTnT – srdeční troponin T stanovený vysoce senzitivní metodou.

ve skupině pacientů rule-in je doporučeno časné invazivní došetření. Skupina observační by měla být rovněž došetřena za hospitalizace. V porovnání s doporučením ESC z roku 2015 došlo v aktuálních doporučeních z roku 2020 k preferenci jedno- a dvouhodinových algoritmů oproti tříhodinovému algoritmu. Dříve doporučovaný tříhodinový algoritmus, který je založený na hodnotách 99. percentilu, oproti rychlejšími algoritmům používajícím nižší cut-off hodnoty troponinu pro rule-out, má nižší poměr mezi bezpečností a efektivitou.^{5,18} Efektivita se hodnotí mírou schopnosti algoritmu zařadit správně co největší počet pacientů do skupiny rule-in nebo rule-out. Využití jedno- a dvouhodinových protokolů má výhodu v urychlení diagnostiky pacienta na urgentním příjmu. Přitom je zachována vysoká negativní prediktivní hodnota rule-out i v podskupině pacientů vyšetřených ≤ 3 h (resp. i ≤ 2 h) od vzniku potíží. Tito pacienti tvoří až kolem 30 % všech pacientů.² U pacientů vyšetřených < 1 h od vzniku potíží a zařazených do rule-out se doporučuje zvážit kontrolní odběr v čase 3 h, protože těchto pacientů bylo v studiích relativně málo.⁵

0/1h a 0/2h algoritmus ESC

Pacientům je proveden vstupně odběr hs-cTn. Pokud od vzniku bolesti uplynuly více než tři hodiny a vstupní hodnota je velmi nízká (většinou se jedná o hodnotu na úrovni LoD pro daný laboratorní kit, viz tabulku 2), nebo je vstupní hodnota nízká a během hodiny, resp. dvou hodin nedojde k signifikantní změně (viz hodnotu delta, tabulka 2), může být finální diagnóza NSTEMI s vysokou pravděpodobností vyloučena (skupina rule-out). Pokud je vstupní hodnota hs-cTn vysoká nebo dojde k signifikantní změně koncentrace během jedné, resp. dvou hodin, je vysoké podezření na NSTEMI a ke zvážení je hospitalizace na monitorovaném lůžku, invazivní vyšetření pacienta a echokardiografie. Mimo pacientů s IM sem mohou spadat pacienti např. s myokarditidou nebo takotsubo syndromem. I u těchto pacientů je však indikováno provedení koronarografie ke stanovení finální diagnózy. Zbývající pacienti, kteří

nesplňují kritéria rule-in nebo rule-out (elevace troponinu bez dynamiky nebo hodnota troponinu pod cut-off hodnotou, ale s dynamikou), jsou zařazeni do observační skupiny (obr. 2). Těmto pacientům je možné odběr opakovat po třech hodinách od iniciálního odběru nebo doplnit další vyšetření (echokardiografie, CT koronarografie, selektivní koronarografie nebo záťažový test). V případě observační skupiny je ke zvážení základní vyšetření a observace za hospitalizace. Vždy je nutno pomýšlet i na další příčiny bolestí na hrudi a jiné důvody elevace troponinu. Kontrolní odběr po třech hodinách se doporučuje také u pacientů s vysokým klinickým podezřením na AIM nebo s rekurentní bolestí, kteří měli první odběry negativní.⁵

Interpretace výsledků troponinu u pacientů s bolestí na hrudi a renální dysfunkcí

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) mají vyšší riziko vzniku akutního infarktu myokardu než pacienti s normální renální funkcí.¹⁹ Pacienti s renální dysfunkcí, kteří přicházejí pro bolest na hrudi na urgentní příjem, mají finální diagnózu NSTEMI dvakrát častěji a diagnózu NSTEMI 2. typu až pětkrát častěji ve srovnání s pacienty bez renální dysfunkce. Zároveň mají tito pacienti i horší prognózu.²⁰ Diagnostika akutního infarktu myokardu je komplikována častou chronickou mírnou elevací cTn i u pacientů bez akutní ischemie. Jedná se až o 70 % pacientů vyšetřených pomocí hs-cTn.^{5,19} Ve skupině pacientů s terminálním stadiem CKD byla prokázána elevace hs-cTn alespoň jednou během šestiměsíčního sledování až u 100 % pacientů. Přitom část pacientů měla hodnoty stabilní a u části z nich koncentrace vykazovaly určitou variabilitu.²¹ Využití 0/1h algoritmu ESC (nezávisle na použití hs-cTnT nebo hs-cTnI) se ukázalo jako vysoce bezpečné i pro populaci pacientů s CKD, ale specifická rule-in skupiny a celková efektivita byly sniženy. Na základě chronicky zvýšené hodnoty cTn je více osob zařazeno do skupiny

rule-in a do observační skupiny. Použití modifikovaných hraničních hodnot pro renální dysfunkci v tomto algoritmu neprokázalo zlepšení poměru bezpečnosti a efektivity, proto ESC doporučuje použít stejný diagnostický postup jako u pacientů s normální funkcí ledvin, včetně jednotných hraničních hodnot algoritmů.^{5,20}

Pacienti v observační zóně

Do observační skupiny je zařazena přibližně třetina pacientů vyšetřených pro bolesti na hrudi.^{22–24} Z toho přibližně třetina těchto pacientů má jako finální diagnózu NSTEMI nebo nestabilní anginu pectoris. Přibližně 40 % případů tvoří nekardiální onemocnění.²⁴ Tito pacienti jsou častěji muži, jsou starší a mají vícero komorbidit. Většina z nich má známou koronární nemoc a zhruba třetina již překonala infarkt myokardu.^{2,17,24} ESC doporučuje u těchto pacientů kontrolní odběr hs-cTn po třech hodinách a echokardiografické vyšetření. U pacientů s vysokou pravděpodobností NSTEMI-AKS by měla být zvážena invazivní koronarografie a u níže až středně rizikových pacientů CT koronarografie nebo zátěžové zobrazovací metody za hospitalizace.⁵ Absolutní změna hs-cTn za tři hodiny má v této skupině vysokou diagnostickou přesnost pro NSTEMI. Tříletá mortalita observační skupiny je porovnatelná se skupinou rule-in, proto tito pacienti vyžadují v rámci došetření a následné léčby stejnou pozornost jako pacienti ve skupině rule-in.²⁴

Specifika hodnocení hs-cTn u starších a mladších pacientů

Podobně jako ve skupině pacientů s CKD, tak i u pacientů vyššího věku se občas objevuje mírná chronická elevace cTn. V populaci pacientů nad 60 let se zvyšuje hodnota 99. percentilu. Nicméně nutno podotknout, že i u těchto pacientů je elevace cTn spojena s vyšší mortalitou. Příčinou je pravděpodobně s věkem stoupající prevalence kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních onemocnění. 0/1h algoritmus ESC u starších pacientů zachovává stejnou bezpečnost jako u mladších, ale specifita skupiny rule-in a celková efektivita algoritmu se mírně snižuje spolu s narůstajícím věkem.²⁵ Použití věkově specifických cut-off hodnot nepřineslo oproti jednotným cut-off hodnotám lepší poměr mezi bezpečností a efektivitou, proto ESC doporučuje jednotné cut-off hodnoty.⁵

Druhým extrémem je populace mladších pacientů (30 až 40 let). V souboru těchto osob je hodnota 99. percentilu nižší než v obecné populaci. Při vyšetření pomocí hs-cTnT byla koncentrace nad LoD pouze u 14 %.²⁶ V této skupině pacientů s bolestí na hrudi musíme proto velmi pečlivě hodnotit jak absolutní hodnotu, tak i změnu koncentrace hs-cTn za jednu/dvě hodiny. Hodnoty mezi LoD a pod 99. percentilem mohou znamenat myokardiální poškození a například nevylučují ani akutní myokarditidu.²⁷ Dovolujeme si právě u těchto pacientů ještě jednou zdůraznit, že zařazení pacienta do rule-out skupiny neznamená stoprocentní jistotu vyloučení AKS/nestabilní anginy pectoris.

Management pacientů s akutním infarktem myokardu 2. typu

Oproti konvenčním metodám stanovení cTn přineslo použití vysoce senzitivních analytických metod dvojnásobný záhyt infarktu myokardu 2. typu.⁵ Zastoupení IM 2. typu v studiích kolísá od 22 do 51 %, častěji se vyskytuje u žen.^{2,23,28} Populace pacientů s infarktem myokardu 2. typu je heterogenní, se zvýšeným výskytem komorbidit. Mechanismy vzniku akutní ischemie na podkladě dysbalance mezi dodávkou a potřebou kyslíku (tabulka 1) jsou u části pacientů potencovány koronární aterosklerózou, s kterou je spojena horší prognóza.²⁸ V případech pokročilé aterosklerózy je někdy i na podkladě koronarografie velmi těžké rozhodnout, zda se jedná o infarkt myokardu 1. typu s přítomností trombu nebo 2. typu. Krátkodobá i dlouhodobá celková mortalita je u pacientů s infarktem myokardu 2. typu oproti pacientům s infarktem myokardu 1. typu v řadě studií vyšší. Zajímavé je, že vyšší mortalita byla způsobena převážně nekardiovaskulárními onemocněními. Míra závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) byla u obou typů IM porovnatelná.²⁹ Nedávná práce ukázala, že vstupní koncentrace ani změna hs-cTn nemají dostatečnou výpovědní hodnotu k rozlišení akutního infarktu myokardu 1. a 2. typu.²³ Pokud je zjevná příčina dysbalance dodávky/spotřeby kyslíku, je doporučeno řešit tuto dysbalanci. Zatím nemáme důkaz, že by invazivní léčba pacientů s infarktem myokardu 2. typu zlepšovala jejich prognózu, nicméně koronarografické vyšetření (nebo CT koronarografie) je v řadě případů nezbytné k odlišení infarktu myokardu 1. a 2. typu.

Závěr

Současná doporučení preferují použití vysoce senzitivních analytických metod stanovení srdečních troponinů. Každé zdravotnické zařízení, které se stará o akutní pacienty s bolestí na hrudi, by mělo mít stanovený diagnostický algoritmus, který byl validován na používaný laboratorní kit hs-cTn. Prezentované 0/1h a 0/2h algoritmy ESC je nutné používat v praxi v kontextu s vyhodnocením EKG a klinickým zhodnocením potíží. Algoritmy mají vysokou negativní prediktivní hodnotu (s vysokou pravděpodobností ve skupině rule-out vyloučí akutní infarkt myokardu). Je potřeba mít ale na paměti, že nevyloučí pacienty s nestabilní anginou pectoris. Pokud má pacient typické nebo přetrvávající bolesti na hrudi nebo je u něj vysoké klinické podezření, je vhodný další odběr a/nebo hospitalizace. Naproti tomu u pacientů spadajících do skupiny rule-in je vhodné zvážit riziko a přínos invazivního vyšetření v závislosti na aktuálním stavu, biologickém věku a komorbiditách.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů nemá konflikt zájmů týkající se dané problematiky.

Financování

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2016. Navštíveno: 28. 3. 2021. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=souhrnne-prehledy--ukazatele-zdravotniho-stavu--akutni-infarkt-myokardu-i21-i22>
2. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632.
3. Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T, et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;1:397.
4. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. *Am J Med* 2015;128:861–870.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
6. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;173:1191–1202.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.
8. Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers (C-CB) – IFCC [online]. Milán: The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2021. Navštíveno: 28. 3. 2021. Dostupné z: <https://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb/>
9. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem* 2017;63:73–81.
10. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, et al. Impact of the US Food and Drug Administration–Approved Sex-Specific Cutoff Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. *Circulation* 2018;137:1867–1869.
11. Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912.
12. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347–1360.
13. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2019;65:893–904.
14. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2011;124:136–145.
15. Liebetrau C, Möllmann H, Nef H, et al. Release Kinetics of Cardiac Biomarkers in Patients Undergoing Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Clin Chem* 2012;58:1049–1054.
16. Stoyanov KM, Hund H, Biener M, et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:39–51.
17. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016;68:76–87.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
19. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2015;131:2041–2050.
20. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018;137:436–451.
21. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem* 2009;46:283–290.
22. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Mueller C. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 2018;20(supplG):G2–G10.
23. Amann M, Gaiser F, Schwenk SI, et al. Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain unit: the prospective FAST-MI cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e032124.
24. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238–245.
25. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3780–3794.
26. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA* 2010;304:2503.
27. Giotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of Relationship Between Serum Cardiac Troponin I Level and Giant Cell Myocarditis Diagnosis and Outcomes. *J Card Fail* 2016;22:583–585.
28. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Med* 2013;126:789–797.
29. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation* 2018;137:1236–1245.

Left main bronchus compression by aneurysm and kinking of the descending aorta

Andrey Slautin, Vladimír Mikulenka, Jaroslav Hlubocký, Jaroslav Lindner

2nd Department of Surgery – Department of Cardiovascular Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague

ARTICLE HISTORY:

Submitted: 13. 1. 2021
Accepted: 7. 2. 2021
Available online: 2. 12. 2021

Klíčová slova:

Aneurysma aorty
Kinking aorty
Komprese bronchu

SOUHRN

Představujeme kazuistiku 71leté pacientky s kompresí levého hlavního bronchu aneurysmatem descendentní aorty, která se projevila progresivní dušností, kašlem a hemoptýzou bez přítomnosti teploty. Osobní anamnéza pacientky zahrnuje opakované respirační infekce, chronický kašel, hospitalizaci pro levostrannou pneumonii. Během CT vyšetření bylo zjištěno aneurysma ascendentní aorty, dilatace a kinking descendentní aorty s útlakem levého hlavního bronchu. Zavedení stentu do bronchiálního lumen nemělo úspěch, proto byl u pacientky indikován chirurgický výkon, kdy byla provedena náhrada descendentní aorty. Útlak hlavního bronchu aneurysmatem a kinkingem aorty je velice vzácnou patologií. Jedinou možností léčby byl chirurgický zákrok.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

We hereby present a case report of airway compression due to descending aortic aneurysm occurred to 71-year-old female with 1-month progressive dyspnoea, haemoptysis, and cough without any fever. Her past medical history included repeated respiratory infections, chronic cough, an admission to the hospital 2 years ago due to left-side pneumonia. A dilatation of the ascending aorta and kinking of the descending aorta with compression of the left main stem bronchus was detected by the computed tomography. Stenting of the bronchial lumen had failed, and the patient was indicated for surgery, the descending aorta replacement had been performed. Left main stem bronchus compression of descending aorta kinking is a very rare pathology. Surgery was the only possible treatment.

Keywords:

Aneurysm of aorta
Bronchus compression
Kinking of aorta

Introduction

Vascular tracheobronchial compression syndrome can be congenital or acquired. Congenital type may present anomalies that are primarily asymptomatic and found incidentally during adulthood, or may cause symptoms only when the aorta becomes rigid due to atherosclerosis. Double aortic arch, right sided aortic arch, aberrant subclavian artery or malposition of pulmonary artery can cause significant compression of the trachea, main bronchi, and the oesophagus. The most common kind of acquired vascular tracheobronchial compression syndrome is aneurysm,^{1,2} a very rare cause is kinking of aorta.³ Here we present a case of aneurysm and kinking of the descending aorta leading to dyspnoea and recurrent pneumonias as a result of compression of the left main bronchus.

Case report

A 71-year-old female patient with history of repeated respiratory infections, chronic cough, and gradually progressive exertional dyspnoea (stops for breath after walking about 100–150 metres) was admitted for additional examination. She did not have a temperature or display laboratory signs of inflammation, a cardiac cause of shortness of breath was ruled out. Bi-plane chest radiography (Fig. 1) was performed; the cardiac shadow has an atypical shape with marked arching of the left contour corresponding to an extremely coiled course or aneurysm of the aorta. For this reason a computed tomography scan (Fig. 2) was added, where borderline dilation of the ascending aorta (STJ 36 mm, ascending part 48 mm) and aortic arch (35 mm) were discovered, as was a sharp angulation of the di-

Address: MUDr. Andrey Slautin, 2nd Department of Surgery – Department of Cardiovascular Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 499/2, 128 08 Prague 2, e-mail: andrey.slautin@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.024



Fig. 1 – Bi-plane chest X-ray.



Fig. 4 – Bronchoscopy.

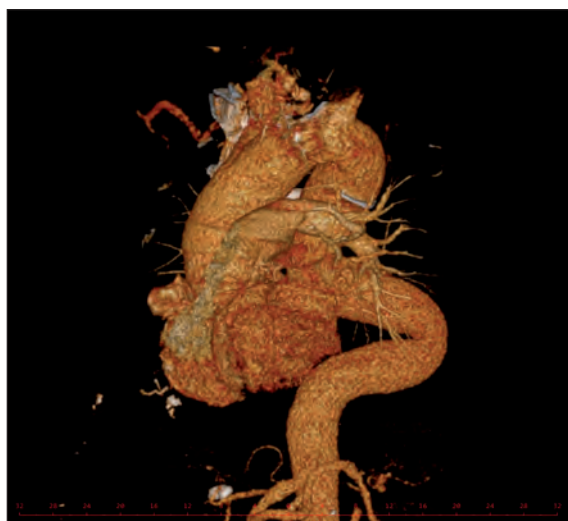


Fig. 2 – CT scan before surgery.



Fig. 3 – CT scan compression of bronchus.

lation of the descending aorta compressing the left main bronchus (Fig. 3). Spirometry did not indicate significant hypoventilation or an obstruction in the respiratory tract (saturation 98%, Rf 80/min, FVC 84%, FEV₁ 70%, FEV₁/

FVC 68,57, PEF 76%, Rtot 175%, TLC 91%, RV 115%, TLCO 8,02 mmol/KPA/min or 118%, KCO 104%, fast space : TLC 87%, RV 115%), bronchoscopy was indicated for an evaluation of the patency of the respiratory tract. During the examination a marked constriction of the left main bronchus and entire carina was discovered, significant from the ventilation aspect (Fig. 4). The state was evaluated as compression of the respiratory tract by aneurysm of descending aorta with its extreme angulation. Due to this angulation the finding could not be resolved by an endovascular intervention, so the patient was indicated for surgical treatment – replacement of descending aorta. Due to a significant risk of surgery, a decision was made to stent left main bronchus to improve respiratory functions and eliminate a potential focus of infection.

The bronchus was subsequently stented (Y-bifurcation stent Dumon Y 18 × 14 × 14 mm). After the stent insertion there was a short-term improvement in the general condition and difficulties subsided, but within a month



Fig. 5 – CT scan after surgery.

there was another pulmonary inflammation. The situation demanded bronchoscopy again with the necessity of respiratory toilet for mucostasis inside the stent and in the periphery.

The operation was performed using selective double lumen intubation. From a left-sided thoracotomy descending aorta was exposed which is sigmoidally curved, pressing on the bronchus from the rear, medium dilated, above the diaphragm it is of normal dimensions. Left-side bypass performed with integrated oxygenator for ensuring sufficient oxygenation during operation (cannulation of left upper pulmonary vein and left common femoral artery). Descending thoracic aorta replaced by 30 mm Gelveawe prosthetic (Fig. 5).

Postoperatively repeated bronchoscopy, the 3rd postoperative day the stent was removed from left bronchus, toilet of the respiratory tract with subsequent improvement in ventilation (Fig. 6).

The patient was discharged in a stable state on the 25th postoperative day. There was a favourable finding in aorta during 6-month follow-up, the general state of the patient is good, shortness of breath NYHA II.

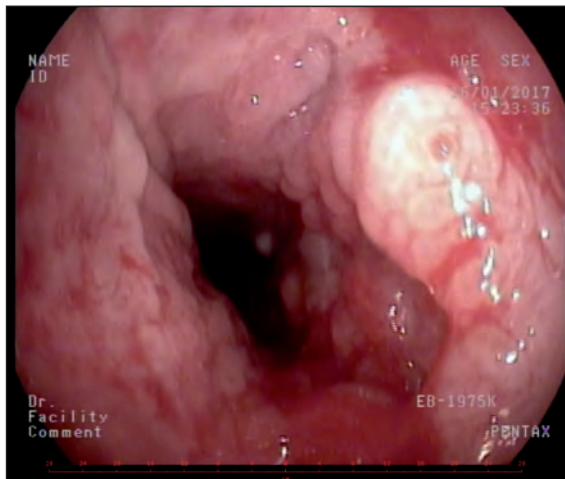


Fig. 6 – Bronchoscopy after stent explantation.

Discussion

Aneurysm of thoracic aorta is present in 0.01% of the adult population, of whom 30–40% have an aneurysm of the descending part of the aorta. Men and women have the same incidence of thoracic aortic aneurysm, but the age at diagnosis is a decade higher in women (approximately 70 years of age) than men (approximately 60 years of age).^{4,5}

The most significant risk factors for the incidence of thoracic aortic aneurysm are atherosclerosis and arterial hypertension, congenital disorders of connective tissue.^{4,6}

For the purposes of anatomical localisation of an aneurysm, a distinction is drawn between isolated aneurysms of the ascending aorta and arch (40% of cases), isolated aneurysms of descending aorta (31%), and combined (29%).^{4,5}

Thoracic aortic aneurysms are often asymptomatic and diagnosed either by chance or in the case of an aortic dissection. Less frequently (5–10% of cases) they could be diagnosed by large vessel compression symptoms (superior vena cava compression syndrome) or surrounding tissues (dysfunctions of n. phrenicus or n. recurrens), chest pain, cardiac murmurs.

In exceptional cases descending aortic aneurysm may become the cause of a bronchial obstruction that can manifest itself as a chronic cough, shortness of breath, haemoptysis, recurrent pneumonia, atelectasis.^{1,2,5–8}

A possibility of treatment is the insertion of an expandable stent in the main bronchus, but in the view of the high external pressure of the aneurysm it can lead to the incidence of an aorto-bronchial fistula and fatal pulmonary bleeding during the insertion of the stent.^{9,10} There are other complications including granulation tissue formation, stent migration, metal fatigue, stent removal, mucus plugging, and halitosis.¹¹ In this case the insertion of a bronchial stent was ineffective due to hypergranulation and mucostasis in stent.

Another possibility is the insertion of a stent graft in the descending aorta with subsequent reduction in bronchial compression, but due to kinking of the descending aorta we can predict this only with a great difficulty, and there is also a risk of progression of the compression of bronchus in the case of endoleak. Therefore resection of the thoracic part of the aorta was selected.

The surgical replacement of the descending aorta also eliminates external compression of bronchus and may constitute a radical solution of the problem.

Conclusion

Compression of the left main bronchus as a result of aneurysm and kinking of the descending aorta is a very rare pathology. In our case endotracheal treatment with insertion of expandable stent was not successful. The only possible solution was surgical reconstruction.

Acknowledgements

The case has been presented as poster in 19. SVK 2018.

Conflict of interest

None.

Financing

The work was supported by the grant SVV–2017 – 260 372.

Ethical statement

We declare that the work was performed in compliance with all ethical standards.

Informed consent

We hereby declare that the patient had signed the informed consent at the time of admission to the hospital.

References

1. Kanabuchi K, Noguchi N, Kondo T. Vascular tracheobronchial compression syndrome in adults: a review. *Tokai J Exp Clin Med* 2011;36:106–111.

2. Sebening C, Jakob H, Tochtermann U, et al. Vascular tracheobronchial compression syndromes – experience in surgical treatment and literature review. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:164–174.
3. Wright PM, Alexander JP. Acute airway obstruction, hypertension and kyphoscoliosis. *Anaesthesia* 1991;46:119–121.
4. Osinbowale OO, Bazan HA. Descending thoracic aortic aneurysm: case presentation and review. *Postgrad Med* 2014;126:68–75.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873926.
6. Lindsay ME, Dietz HC. The Genetic Basis of Aortic Aneurysm. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a015909.
7. Singh SM, Safi HJ, Estrera AL. Aortobronchial syndrome: extrinsic compression of the left main bronchus secondary to a descending thoracic aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1292.
8. Kumar A, Dutta V, Negi S, Puri GD. Vascular airway compression management in a case of aortic arch and descending thoracic aortic aneurysm. *Ann Card Anaesth* 2016;19:568–571.
9. Sova M, Čtvrtilík F, Kuca I, Kolek V. Left main bronchus compression by massive thoracic aorta aneurysm as a cause of dyspnea. *Cor Vasa* 2015;57:e377–e380.
10. Abdul-Ghani A, Pisipati S, McWilliams R, Page RD. Aorto-bronchial fistula following aortic and bronchial stenting of thoracic aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:419–421.
11. Madden BP, Loke TK, Sheth AC. Do expandable metallic airway stents have a role in the management of patients with benign tracheobronchial disease? *Ann Thorac Surg* 2006;82:274–278.



Entresto™
sacubitril/valsartan

**V 1. LINII LÉČBY KAŽDÉHO PACIENTA
S HFrEF DLE ESC GUIDELINES 2021¹**

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

- 20 %

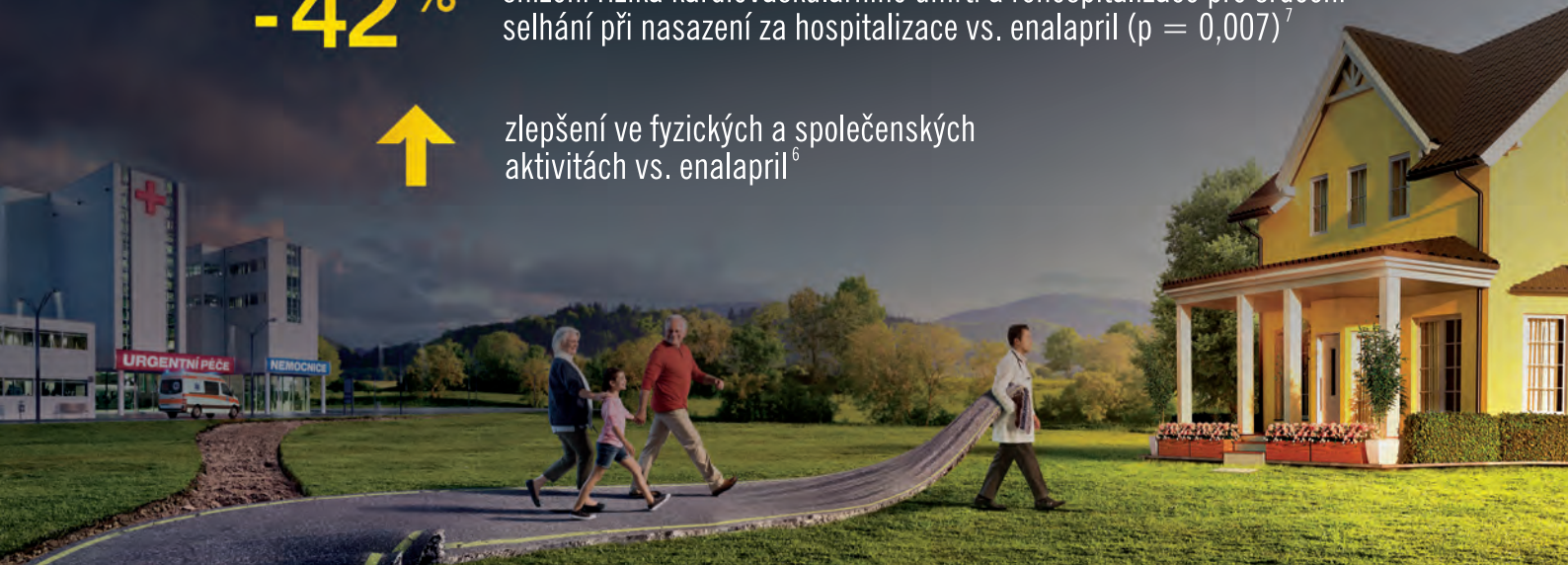
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

- 42 %

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



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 sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitril et 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 ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitorů 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 sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/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 sakubitril/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 sakubitril/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, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyváжена 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 sakubitril/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. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu znaků 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 zvýšenou pozornost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučit 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 setřicími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, 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 sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykémie, 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:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm 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. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1–128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54–61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288.

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



NOVARTIS

Reimagining Medicine

Chronic heart failure and hypotensive effects of sacubitril/valsartan. A clinical case

Claudia Morabito^a, Marianna Gigliotti De Fazio^a, Francesca Parisi^a,
Elisabetta Demurtas^a, Luana Orlando^a, Michele Scarano^b

^a Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy

^b Cardiology Unit, Emergency Dept, Hospital "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 23. 3. 2021

Accepted: 6. 6. 2021

Available online: 25. 11. 2021

Číťčová slova:

Entresto™

Hypotenze

Kvalita života

Sacubitril/valsartan

Srdeční selhání

SOUHRN

Kontext: Srdeční selhání (heart failure, HF) se sníženou ejekční frakcí (HF with reduced ejection fraction, HFrEF) představuje závažný problém veřejného zdraví, protože je diagnostikováno u více než 2 % obecné populace. Farmakoterapie je založena na podávání řady léčiv s prokázaným účinkem na snížení mortality a počtu hospitalizovaných osob. Přes důrazná oficiální doporučení (guidelines) kardiologických společností dávkování léčiv v rutinní klinické praxi tradičně nevede k dosažení hodnot krevního tlaku uváděných v klinických studiích. Zdá se, že stejně je tomu v případě kombinace sacubitril/valsartan, její přínos je nicméně uspokojivý.

Kazuistika: Popisujeme případ 67letého muže s HFrEF v důsledku dilatační kardiomyopatie, u něhož byla zahájena léčba kombinací sacubitril/valsartan. Pro nízký krevní tlak nebyl pacient schopen tolerovat úpravy dávek dané kombinace. Přes toto omezení byly po šesti měsících léčby dosaženy příznivé výsledky ve smyslu kvality života a funkční kapacity.

Závěr: Kombinace sacubitril/valsartan zlepšuje kvalitu života u pacientů se srdečním selháním, i když kvůli nízkému tlaku nelze podávat cílové dávky.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) is a significant public health issue, affecting more than 2% of general population. Therapy includes multiple medications proven to decrease mortality and hospitalization rates. Despite strong guideline recommendations, dosing in routine clinical practice has traditionally failed to reach the same levels achieved in clinical trials. The same seems to occur with sacubitril/valsartan but the benefits are still satisfactory.

Case presentation: We report the case of a 67-year-old male patient suffering from HFrEF resulting from dilated cardiomyopathy who started therapy with sacubitril/valsartan. The patient was unable to tolerate dose adjustments of the drug due to low blood pressure. Despite this limitation, good results in terms of quality of life and functional capacity have been reached after six months of treatment.

Conclusion: Sacubitril/valsartan improves quality of life in patients with heart failure even when target dose is not reached due to low blood pressure.

Keywords:

Entresto™

Heart failure

Hypotension

Quality of life

Sacubitril/valsartan

Address: Dr. Claudia Morabito, Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Cardiology, AOU "Policlinico G. Martino" Via Consolare Valeria n.1, 98125 Messina, Italy, e-mail: claudiamorabito@hotmail.it

DOI: 10.33678/cor.2021.069

Background

HF is a clinical syndrome characterized by breathlessness, ankle swelling, and fatigue that may be accompanied by signs as elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, and peripheral oedema caused by a structural or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and elevated intracardiac pressures at rest or during stress. Transthoracic echocardiography is the first-line imaging modality.¹⁻³ With an estimated prevalence of 2% in general population and over 23 million people worldwide, heart failure (HF) is a growing emergency. Despite the use of guideline-directed medical therapies such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-adrenergic blockers, angiotensin receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists HF remains a leading cause of morbidity, mortality, and health care expenditures. Recently, a new therapeutic class called ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) has been developed, acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the neutral endopeptidase system. Sacubitril/valsartan is the first drug belonging to this class and for sure the newest strategy in HF therapy as already recommended by the latest guidelines.⁴⁻⁸

Case presentation

A 67-year-old male patient was admitted to the Cardiology ward of our Center due to worsening heart failure. The diagnosis occurred in the first place two years before when the patient underwent echocardiography suggested by his Family Doctor to explore the cause of a new onset dyspnea; the exam showed dilated cardiomyopathy, confirmed by coronary angiography that found

no significant lesions. Since then, the patient was taking medical therapy with bisoprolol 5 mg o.d., enalapril 5 mg o.d., spironolactone 50 mg o.d. and furosemide 25 mg as needed.⁸

At hospital admission, the patient presented with a NYHA Class III HFrEF despite optimal medical therapy with swelling of the feet and ankles, fatigue, palpitation (95 bpm) and dyspnea. Blood pressure was 125/70 mmHg, SpO₂ 91%. We performed ECG that showed sinus rhythm, as already shown in older tracings, and echocardiography that confirmed the diagnosis of left ventricle volume overload with reduced ejection fraction (EF) around 30%. Blood samples were taken to assess complete blood count, renal function, electrolytes and B-type natriuretic peptide (BNP). Except BNP (856 pg/dl) everything else was fine so we decided to administer i.v. loop diuretics to reduce volume overload while monitoring blood pressure to avoid hypotension. In a couple of days the patient was discharged with the same therapy, except for furosemide that was given every day b.i.d., and with an outpatient appointment after one month to offer consultation and monitoring of developments in the treatment program. When we met again, the patient had exertional dyspnea and referred fatigue during daily activities (NYHA III). We administered the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) to the patient and he underwent the six-minute walk test (6MWT) to assess his physical limitations due to heart failure. Then we repeated echocardiography, performing global longitudinal strain (GLS) evaluation,⁹⁻¹³ and checked again for renal function (K 4,1 mg/dl, Na 140 mg/dl, creatinine 0.8 mg/dl), BNP (633 pg/dl), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (971 pg/dl) and blood pressure (110/70 mmHg). After careful evaluation of all test results, we decided to switch from previous therapy with enalapril 5 mg o.d. to sacubi-

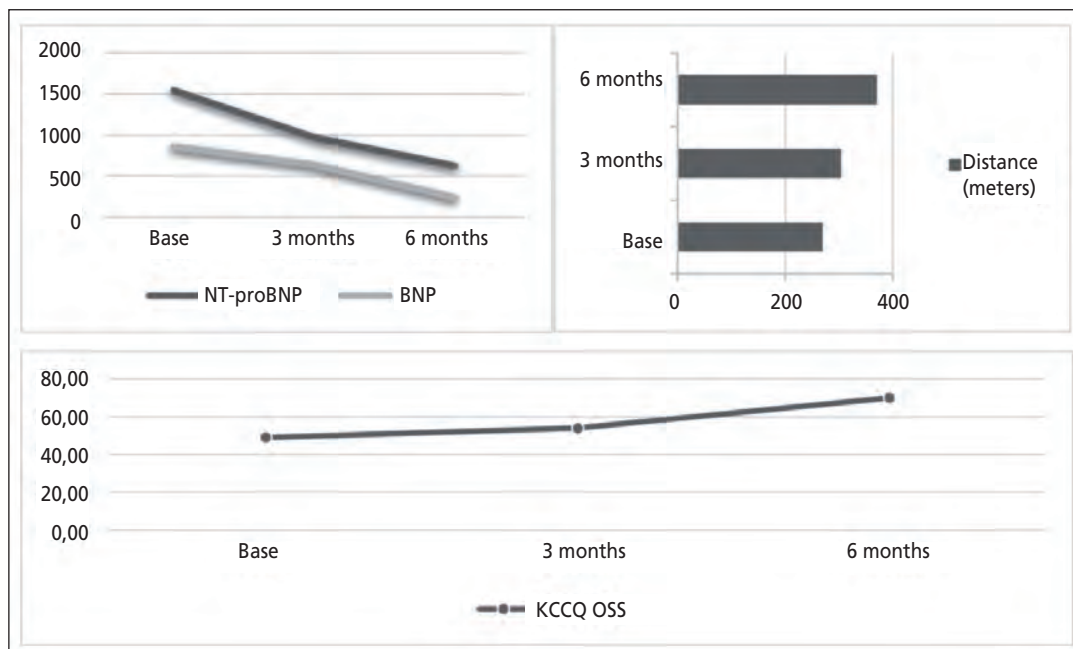


Fig. 1 – A close follow up during the first 6 months of treatment with sacubitril/valsartan demonstrated a reduction of NT-proBNP and BNP levels. Functional capacity, evaluated by the 6MWT, improved from baseline to 6 months. The KCCQ showed major improvements in self-assessed quality of life.

tril/valsartan 24/26 mg b.i.d. and we planned a close follow up.^{14–18} The patient was examined every 3 months for one year. After 12 weeks of treatment exertional dyspnea completely disappeared and fatigue reduced significantly. The KCCQ showed major improvements in self-assessed quality of life while the 6MWT results were remarkable with 42 more meters walked in 6 minutes. BNP reduced slightly and NT-proBNP levels decreased by 35%. Encouraged by these results we titrated sacubitril/valsartan to 49/51 mg b.i.d., reducing furosemide to 25 mg o.d.

Ten days after, patient's wife reached us on the phone to tell us her husband was feeling worse, tired, and dizzy, and that his blood pressure was around 90/60 mmHg. We checked him up and reverted sacubitril/valsartan to the lower dosage to prevent hypotension. Six months after starting therapy with ARNI, improvement of early symptoms was stable despite unoptimized therapy.^{14,15} KCCQ Overall Summary Score improved by 13 points while functional capacity increased by 30%. BNP levels were lower (237 pg/dl) as NT-proBNP levels (624 pg/dl) (Fig. 1).

Discussion

The goals of treatment in patients with HF are to improve their clinical status, functional capacity, and quality of life, prevent hospital admission, and reduce mortality. Neuro-hormonal antagonists (ACEIs, MRAs and beta-blockers) have been shown to improve survival in patients with HFrEF and are recommended for the treatment of every patient with HFrEF, unless contraindicated or not tolerated.¹ Sacubitril/valsartan is therefore recommended to replace ACEIs in ambulatory HFrEF patients who remain symptomatic despite optimal therapy.^{1,6,14,15} There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI. The same seems to be true with ARNI;^{6–8,14,15} however, in our case, sacubitril/valsartan improvements over quality of life and functional capacity remained equally impressive. Though our patient never reached optimal titration (sacubitril/valsartan 97/103 mg b.i.d.), exertional dyspnea and fatigue reduced significantly in three months of treatment and the improved health status was stable over the following weeks. Our patient never required another admission at our hospital throughout the whole year of follow up. He only experienced one minor and transient hypotensive episode, quickly fixed by down titrating sacubitril/valsartan to the lower dosage. It appears that patients with HFrEF who already take optimal medical therapy but still suffer from typical symptoms may benefit from an upgraded therapy with sacubitril/valsartan even when low blood pressure levels could stop the physician from prescribing the drug. We observed that quality of life and functional capacity are quickly enhanced by the drug at its lowest dosage despite the impossibility to up titrate it.

Conclusions

The present case shows how quality of life improvements in patients with HFrEF can be achieved with sacubitril/valsartan even when target dose is not reached due to low

blood pressure. Sacubitril/valsartan appears safe, well tolerated, with few risks for adverse effects.

Acknowledgements

None declared.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

Ethical statement

Not applicable.

Informed consent

A written informed consent was obtained from the patient for this study.

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
2. Camplain R, Kucharska-Newton A, Keyserling TC, et al. Incidence of heart failure observed in emergency departments, ambulatory clinics, and hospitals. *Am J Cardiol* 2018;11:1328–1335.
3. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1306–1325.
4. Scrutinio D, Passantino A, Guida P, et al. Prognostic impact of comorbidities in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic heart failure. *Eur J Intern Med* 2016;34:63–67.
5. Imbalzano E, Dattilo G, Scarpelli M, et al. Left coronary artery fistula to right ventricle complicated heart failure in a patient on hemodialysis. *Intern Emerg Med* 2013;8:765–766.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–1073.
7. Imbalzano E, Scarpelli M, Mandraffino G, et al. Combination therapy with aliskiren versus ramipril or losartan added to conventional therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled hypertension and microalbuminuria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16:956–964.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–e161.
9. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, et al. Reliability and validity of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire in patients with previous myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2005;7:235–242.
10. McCabe N, Butler J, Dunbar SB, et al. Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization. *Heart Lung* 2017;46:287–292.
11. Dattilo G, Imbalzano E, Lamari A, et al. Ischemic heart disease and early diagnosis. Study on the predictive value of 2D strain. *Int J Cardiol* 2016;215:150–156.
12. Imbalzano E, Saitta A, Lamari A, et al. Echo-Doppler evaluation of recent onset chronic venous insufficiency in elderly patients: does the heart have a role? *Recent Prog Med* 2013;104:569–573.

13. de Gregorio C, Dattilo G, Casale M, et al. Left Atrial Morphology, Size and Function in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Primary Hypertrophic Cardiomyopathy – Comparative Strain Imaging Study. *Circ J* 2016;80:1830–1837.
14. de Gregorio C, Laterra G, Vaccaro V, et al. Time-based clinical and functional achievements in real-life HF patients on ARNI treatment. *Eur J Intern Med* 2020;76:115–117.
15. Casale M, Correale M, Laterra G, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in Patients with High Arrhythmic Risk and an ICD: A Longitudinal Study. *Clin Drug Investig* 2021;41:169–176.
16. Imbalzano E, Vatrano M, Mandraffino G, et al. Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:1545–1551.
17. Casale M, Mezzetti M, De Fazio MG, et al. Usefulness of sacubitril/valsartan in reduction of atrial fibrillation burden in a patient with ICD delivering inappropriate therapies. A new possibility? *Cor Vasa* 2020;62:336–339.
18. Morabito C, De Fazio MG, Scarano M, et al. Sacubitril/valsartan and implantable cardioverter-defibrillators: evolving therapeutic strategies. A case report. *Cor Vasa* 2020;62:479–482.

OCHRAŇTE SRDCE A LEDVINY, ZACHRAŇTE ŽIVOT^{1*}

JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO 3 INDIKACE^{1-4*}

forxiga
(dapagliflozin)

**Jediný gliflozin, který snížil
KV a celkovou mortalitu
u pacientů s HFrEF
bez ohledu na
přítomnost DM2^{1-4,6-8}**

**Chrání srdce a ledviny
před komplikacemi¹**

NOVINKA
**První a jediný gliflozin
schválený pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na přítomnost DM2¹⁻⁵**



NOVINKA

**Nově možné nasadit u pacientů
s eGFR $\geq$ 25 ml/min ve všech indikacích¹**

* Forxiga je indikována: - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, - k léčbě dospělých pacientů při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - k léčbě chronického onemocnění ledvin.

CKD - chronické onemocnění ledvin; SGLT-2i - SGLT-2 inhibitor; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání; KV - kardiovaskulární; HFrEF - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR $\geq$ 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SPC Invokana. 3. SPC Jardiance. 4. SPC Steglatro. 5. Tisková zpráva AstraZeneca, publikováno 9.8.2021, dostupné: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/forxiga-approved-in-the-eu-for-ckd.html>. 6. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 7. Zannad F et al. The Lancet, Published Online August 30, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9). 8. Packer M, et al. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS a CKD u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změnili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti ($\geq$ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SÚ či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. Méně časté jsou přilísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, včetně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 5. 8. 2021. © AstraZeneca 2021. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 05082021API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ2627 | Datum přípravy: 9/2021

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Karcinoidové srdeční onemocnění u pacientky s primárním ovariálním karcinoidem

(Carcinoid heart disease in a patient with primary ovarian carcinoid)

Eva Kapsová^a, Jan Václavík^a, Tomáš Veiser^a, Patricie Delongová^b

^a Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

^b Ústav patologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 4. 2021

Přijat: 7. 4. 2021

Dostupný online: 24. 11. 2021

Klíčová slova:

Karcinoidové srdeční onemocnění

Ovariální karcinoid

Trikuspidální regurgitace

SOUHRN

Karcinoidové srdeční onemocnění je souhrnné označení pro všechna onemocnění srdce, která vznikají v důsledku působení neurohumorálních látek produkovaných karcinoidem. Ve většině případů se jedná o poškození pravostranných srdečních chlopní, dominantně insuficienci trikuspidální chlopně, a vede k pravostrannému srdečnímu selhávání. U menší části pacientů, přibližně do 10 %, může postihovat i mitrální a aortální chlopně. V prezentované kazuistice uvádíme případ pacientky s diagnózou raritního primárního karcinoidu ovaria, klinicky přítomným karcinoidovým syndromem, včetně postižení srdečních chlopní, a to netypickou formou komplexního pravo- i levostranného postižení a také rychlou klinickou progresí onemocnění.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Carcinoid heart disease is a collective term for all heart diseases that result from the action of neurohumoral substances produced by carcinoids. In most cases, it is a dysfunction of right-sided heart valves, predominantly the tricuspid valve's insufficiency, leading to right heart failure. A small proportion of patients, up to approximately 10%, may also affect the mitral and aortic valves. In the case report, we present a patient diagnosed with a rare primary ovarian carcinoid, clinically present carcinoid syndrome, including both right- and left-sided heart valve involvement and rapid clinical progression of the disease.

Keywords:

Carcinoid heart disease

Ovarian carcinoid

Tricuspid valve insufficiency

Úvod

Karcinoid je nádor vycházející z buněk difuzního neuroendokrinního systému. Jde o relativně vzácný nádor s incidencí přibližně 2–3 na 100 000 obyvatel, vlivem zlepšení diagnostiky se stoupajícím tendencí výskytu.^{1,2} Nejčastěji se nachází v gastrointestinálním traktu (70 %), následuje bronchiální karcinoid (25 %), zřídka jiné lokalizace – játra, ovaria, štítná žláza a další.^{1,3}

Klinický obraz onemocnění vychází z lokalizace nádoru, místního růstu a z jeho hormonální aktivity. Vlivem sekrece různých neuroendokrinních mediátorů (zejména serotonin, neuropeptid K, kininy, prostaglandiny a další endokrinní aktivní látky) a v závislosti na jejich množství se klinicky projevuje řadou symptomů – tzv. karcinoidovým syndromem. Ten zahrnuje kožní flush, průjmy, kolikovitě bolesti břicha, záchvaty dušnosti při bronchokonstrikci, postižení srdečních chlopní vedoucí k srdečnímu selhání.

Vazoaktivní látky jsou metabolizovány v játrech, plicích a mozku. Typický karcinoidový syndrom se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, a to obvykle u těch nemocných, kde serotonin a další látky uniknou degradaci v játrech – u pacientů s přítomným metastatickým postižením jater, s bronchiálním karcinoidem nebo karcinoidem ovaria.²

Karcinoidové srdeční onemocnění (carcinoid heart disease, CHD), označované též jako Hedingervův syndrom, je souhrnné označení pro všechny formy onemocnění srdce u pacientů s karcinoidovým syndromem. Postihuje až 60 % z těchto pacientů a je spojeno s horší prognózou. Nejčastěji se jedná o postižení srdečních chlopní. U pacientů s neokluzivní koronární aterosklerózou mohou vysoké hodnoty serotoninu způsobit koronární vazospasmus. Další variantou CHD je metastatické postižení myokardu vyskytující se asi ve 4 % případů. Vzácně dochází vlivem zvýšené aktivity sympatiku u pacientů s karcinoidem k rozvoji komorových a supraventrikulárních tachyarytmií.⁴

Adresa pro korespondenci: MUDr. Eva Kapsová, Oddělení kardiiovaskulární, Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1709, 708 52 Ostrava-Poruba, e-mail: evkatumova@seznam.cz

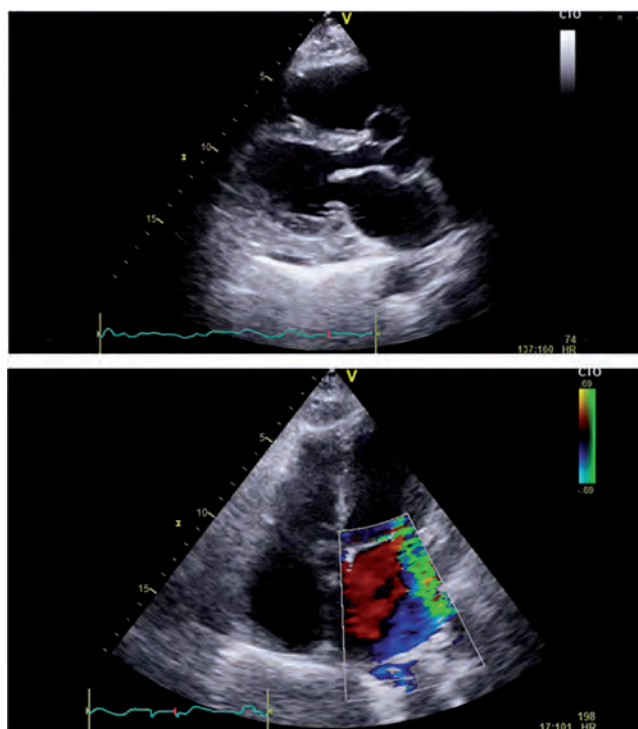
DOI: 10.33678/cor.2021.050

Kazuistika

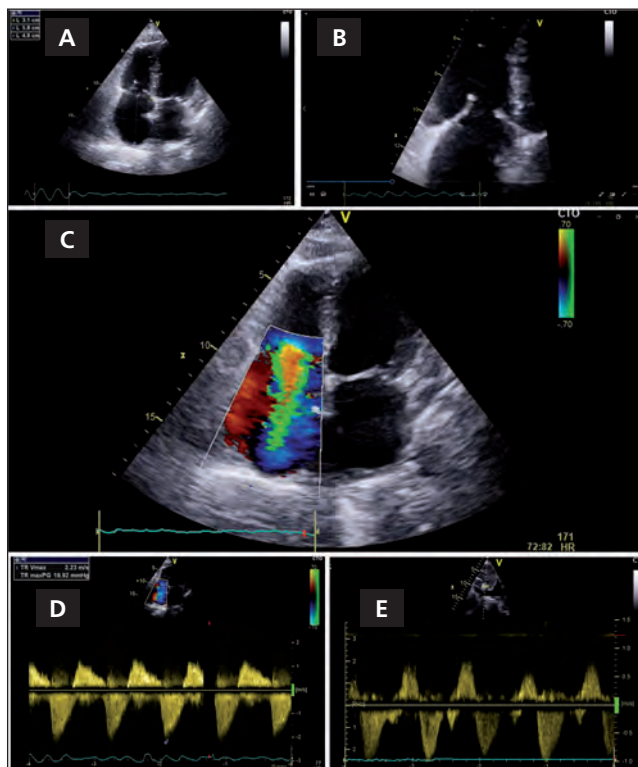
Čtyřiasedmdesátiletá pacientka byla dosud léčena pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii a anxiózně depresivní syndrom. V anamnéze je dále uveden stav po ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) v povodí pravé střední mozkové tepny (ACM) před 25 lety. Před pěti měsíci pak byla pacientka hospitalizována na neurologickém oddělení pro recidivu iCMP v povodí ACM vpravo aterotrombotické etiologie s levostrannou centrální hemiparézou. V rámci došetřování etiologie iCMP bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) s nálezem zachované systolické funkce levé komory (LK) s ejekční frakcí 60 %, lehké dilatace levé síně, ostatní srdeční oddíly nedilatovány, trikuspidální, mitrální a aortální regurgitace I. st. Doporučenou jícnovou echokardiografii odmítla. Byla léčena konzervativně (kyselina acetylsalicylová, statin). V dalším průběhu byla pacientka stabilizovaná, s frustní centrální levostrannou hemiparézou a následně v dobrém klinickém stavu propuštěna do domácí péče.

O pět měsíců později byla pacientka odeslaná praktickým lékařem k hospitalizaci na kardiologické oddělení pro progresi dušnosti. Pacientka při příjmu udává zhoršující se dušnost, nyní již při minimální námaze, dále přibližně tři měsíce trvající průjmy, stěžuje si na nechutenství a váhový úbytek (10 kg za 3 měsíce). Při vstupním vyšetření je pacientka cyanotická, při řeči se zadýchává, auskultačně jsou přítomny chrápky na plicních bazích a šelest v prekordiu, dolní končetiny bilaterálně s perimaleolárními otoky. Pulsním oxymetrem zjištěna hyposaturace (na kyslíkové terapii 85 %), tlak krve 130/70 mm Hg, tepová frekvence 70/min. V laboratorním vyšetření je lehká polyglobulie (erytrocyty $5,2 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 163 g/l), mírná elevace jaterních enzymů (alanintransferáza 0,61 μ kat/l, aspartáttransferáza 0,89 μ kat/l, glutamyltransferáza 1,28 μ kat/l) a zvýšení hodnot N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (3 368 ng/l). Rentgen srdce a plic s obrazem dilatace srdečního stínu a městnáním v malém oběhu. Byla zahájena terapie kardiální insuficience, podávána diuretika, symptomatická terapie průjmů a nutriční podpora.

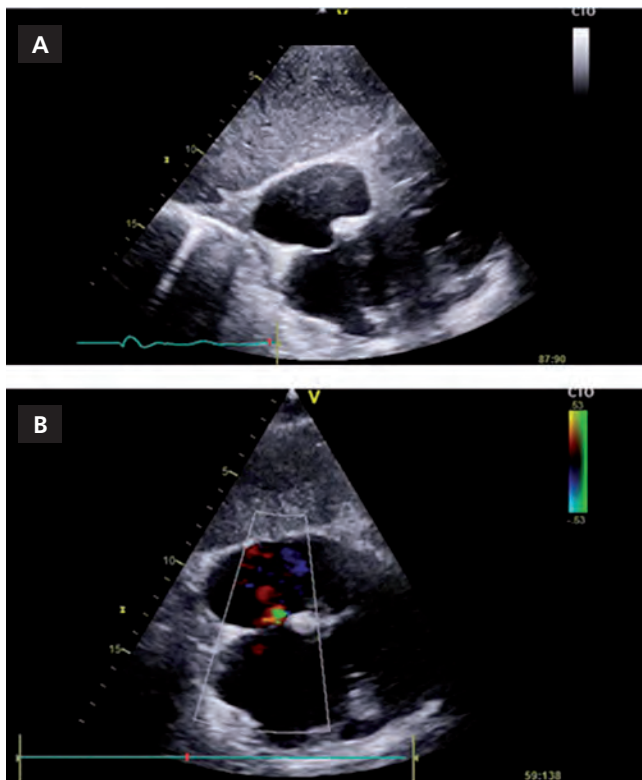
V úvodu hospitalizace doplněno TTE s výraznou progresí nálezů ve srovnání s nedávným vyšetřením. Nově byly popisovány významné regurgitační vady na trikuspidální (Tri), mitrální (Mi) a aortální (Ao) chlopni, lehká regurgitace na pulmonální (Pu) chlopni. Zůstala zachována systolická funkce nedilatované levé komory, přítomna lehká dilatace pravé komory (bazálně v A4C projekci 46 mm) a dilatace obou síní (levá síň 47×61 mm, pravá síň 48×58 mm). Mitrální chlopeč měla ztluštělé cípy, zadní cíp byl rigidní s regurgitací podél stěny až do báze dilatované levé síně, aortální regurgitace se středním jetem do vrcholu levé komory (obr.1). Na Tri chlopni byla přítomna masivní regurgitace při vytažení cípů do komory s insuficiencí jejich koaptace. Masivní trikuspidální regurgitace způsobila ekvalizaci tlaků mezi pravou síní a komorou a zastřela potenciální přítomnost plicní hypertenze (obr. 2, video 1). Ze subxifoidea bylo zobrazeno ve střední části mezisíňového septa ztenčení a aneurysmatické



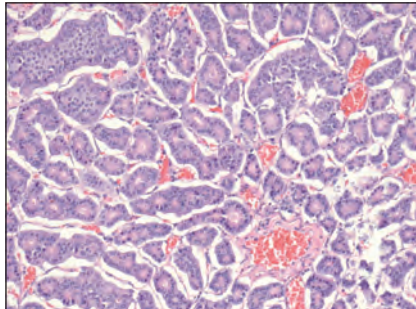
Obr. 1 – Transtorakální echokardiografie, mitrální chlopeč: zesílení cípů mitrální chlopně, mitrální regurgitace



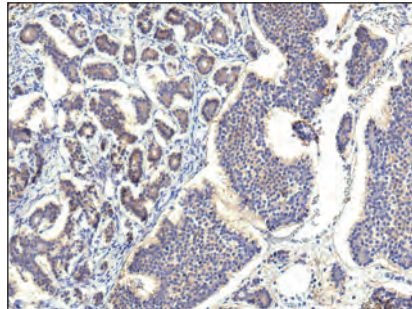
Obr. 2 – Transthorakální echokardiografie: (A, B) dilatace pravé síně, trikuspidální chlopeč: zkrácení šlašinek, restriktce cípů, defekt koaptace; (C) významná trikuspidální regurgitace: defekt koaptace, plocha a délka propagace regurgitačního jetu; (D) CW dopplerovské zobrazení: triangulární denzní dopplerovský signál s časným vrcholem Tri regurgitace; (E) PW dopplerovské zobrazení: jaterní žíla: reverzní systolický průtok, dilatace dolní duté žíly. Tri – trikuspidální.



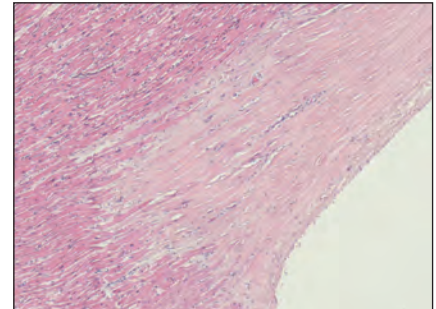
Obr. 3 – Transtorakální echokardiografie, pozice ze subxifoida: (A) ztenčení střední části IAS s aneurysmatickým vyklenováním a (B) malým LP zkratem. IAS – interatriální septum; LP – levoprávý.



Obr. 4 – Struktury neuroendokrinního tumoru s tubulární a místy inzulární úpravou (hematoxylin-eosin, zvětšení 40x, Olympus BX61)



Obr. 5 – Struktury neuroendokrinního tumoru, který je tubulárně i solidně utvářený v imunohistochemickém barvení protilátkou CD56, které je pozitivní v průkazu neuroendokrinních tumorů (CD56, zvětšení 100x, Olympus BX61).



Obr. 6 – Pásmo vazivově zesíleného endokardu bez zánětlivé celulizace, vzniklé v souvislosti s karcinoidovým syndromem (hematoxylin-eosin, zvětšení 40x, Olympus BX61)

vyklenování s drobným levoprávým zkratem (obr. 3). V perikardiálním prostoru byl za zadní, spodní a laterální stěnou popisován hyperechogenní lem 16 mm. Byla doplněna magnetická rezonance srdce, kde nálezy byly verifikovány jako perikardiální lipomatóza inferolaterálně. Pacientka byla vyšetřena také plicním lékařem, včetně provedení spirometrie, pletysmograficky byla zjištěna pouze obstrukce v periférii dýchacích cest. Vzhledem k výše uvedenému jsme plánovali provedení transezofageální echokardiografie s bližším zaměřením na chlopenní vady a zkratovou vadu, které ale z důvodu zhoršení klinického stavu nebylo provedeno. I přes symptomatickou terapii dále trva-

ly průjemy, nechutenství, pacientka byla celkově slabá. Byla vyloučena infekční etiologie průjmů – stolice kulturačně negativní, klostridiový toxin neprokázán, sérologické vyšetření k vyloučení virové etiologie negativní. V rámci diferenciální diagnostiky byl odebrán tyreotropní hormon (TSH), který byl rovněž v normálních hodnotách. Následně bylo gastroenterologem doporučeno endoskopické vyšetření gastrointestinálního traktu (GIT) k vyloučení malignity. Byla provedena gastroskopie s nálezem četných ulcerací jícnu a vředové choroby gastroduodena a dále koloskopie s nálezem divertikulózy sigmoidea a suspektním útlakem rektosigmoideálního přechodu. Bylo doplněno CT břicha, kde byla verifikována rozsáhlá expanze levého ovaria (75 × 84 × 84 mm). Gynekologicky byla zvažována laparotomie s peroperačním vyhodnocením nálezu. Případně operační zákroky ale pacientka odmítla. K chirurgické laparotomii byla kontraindikována také multidisciplinárním týmem (anesteziolog, kardiolog, gynekolog). V průběhu hospitalizace dochází k dalšímu zhoršování celkového stavu pacientky, progredovala zejména celková slabost a nechutenství, pacientka po 19 dnech hospitalizace zemřela. Následná klinická pitva diagnostikovala inzulární karcinoid levého ovaria (obr. 4, 5). Při histologickém vyšetření byl v oblasti pravé komory srdeční popsán vazivově zesílený endokard, zbytnělá svalová vlákna, myokard infiltrován strukturou organoidně utvářeného, zčásti inzulárního karcinoidu (obr. 6).

Diskuse

Primární ovariální karcinoid je raritní diagnózou, v této lokalitě se nachází v 1–2 % případů. Karcinoidy tvoří pouze 0,3–0,5 % z ovariálních neoplazií.^{5,6} K rozvoji karcinoidového syndromu dochází u 15 % pacientek s tímto onemocněním a u poloviny z nich vede k poškození srdečních chlopní.⁷ Neuroendokrinní mediátory jsou uvolňovány přes ovariální venózní systém přímo do systémového oběhu a k poškození srdce může dojít i bez přítomnosti jaterních metastáz. Časně stanovení diagnózy onemocnění je někdy obtížné, příznaky se objevují

obvykle až v pozdní fázi, kdy je již prognóza pacientek nepříznivá.

V případech popisovaných v odborné literatuře jsou ovariální karcinoidy doprovázeny většinou postižením pravostranných srdečních chlopní. Pokud je nám známo, kazuistiky s karcinoidem ovaria s postižením mitrální a aortální chlopně byly publikovány pouze v ojedinělých případech.^{8,9}

Postižení srdečních chlopní je nejčastějším projevem CHD. Vlivem výše zmíněných cirkulujících substancí uvolňovaných nádorem dochází ke stimulaci serotoninových receptorů (zejména receptory 5-HT_{2B}) na chlopních a nadprodukcí transformujícího růstového faktoru beta₁ (TGFβ₁). Po úvodním endokardiálním poškození vede k subendokardiální fibróze. Ta postihuje hlavně chlopenní cípy a závěsný aparát. Fibrotické plaky složené z fibroblastů, hladkých svalových buněk a extracelulární matrix (s absencí elastických vláken) se nacházejí dominantně na výtokové straně trikuspidální a pulmonální chlopně. Způsobují ztluštění a zkrácení cípů, zúžení anulu, fúzi subvalvulárního aparátu a v důsledku toho dochází k retrakci cípů a poruše jejich koaptace. Často zůstávají takto postižené cípy v polootevřené pozici a způsobují stenózu chlopenního ústí.^{4,10} Typicky postihuje pravostranné srdeční chlopně (trikuspidální regurgitace 92–100 %, trikuspidální stenóza 38–44 %, pulmonální regurgitace 31–38 % a pulmonální stenóza 28–31 %) a vede k pravostrannému srdečnímu selhávání.^{11,12} V plicním řečišti následně dochází k metabolické přeměně vazoaktivních látek. K postižení levostranných srdečních chlopní tedy dochází jen u menší části případů. Údaje v literatuře se různí od 0 do 39 %, většinou je uváděno do 10 %. Jde o pacienty s přítomným perzistujícím foramen ovale (PFO) nebo defektem septa síní (ASD), u bronchiálního karcinoidu nebo u pacientů s velmi vysokými hodnotami vazoaktivních látek (zejména pacientů s metastatickým postižením jater).¹²

Infiltrace myokardu karcinoidem se vyskytuje u 4 % pacientů s CHD. Obvykle tvoří homogenní, ohraničené léze v myokardu komor, neinfiltroující do okolních struktur. Nádory menší než 1 cm obvykle nejsou detekovány při echokardiografickém vyšetření, pro jejich diagnostiku je lepší použití PET/CT. Projevy onemocnění jsou různé, od asymptomatických případů až po příznaky z obstrukce výtokového traktu komor.¹²

Diagnostika karcinoidu se opírá o průkaz kyseliny 5-hydroxyindolactové (5-HIAA) ve 24hodinovém sběru moči. Kyselina 5-hydroxyindolactová je metabolitem serotoninu a je z 95 % vylučována močí. Normální rozmezí odpadu 5-HIAA je 0–50 μmol/24 hodin. Pacienti s karcinoidovým syndromem mají ve sběru moči zvýšené koncentrace 5-HIAA, u pacientů s CHD jsou tyto hodnoty zvýšeny až desetinásobně. Dalším nádorovým markerem jsou zvýšené hodnoty chromograninu A. Jak diagnostický, tak prognostický význam u pacientů s CHD má stanovení hodnoty NT-proBNP.^{5,13,14}

Léčba CHD vyžaduje multidisciplinární přístup, zahrnuje farmakoterapii a chirurgickou léčbu. U pacientů s karcinoidovým syndromem je indikována systémová léčba analogy somatostatinu, která inhibují nádorovou sekreci serotoninu. Podávají se jejich depotní analoga nebo v druhé linii, s menším efektem interferon alfa, buď

v monoterapii, nebo v kombinaci s analogy somatostatinu. Léčba analogy somatostatinu velmi dobře potlačuje příznaky spojené se sekrecí neuroendokrinních látek a vede ke snížení jejich plazmatické koncentrace. Nevede ale k regresi CHD a nezlepšuje prognózu těchto pacientů. Mimo tuto specifickou terapii jsou pacienti léčeni standardní terapií srdečního selhání. Léčba chlopenních vad je chirurgická – náhrada postižené chlopně. U pacientů s vysokým operačním rizikem je možné provedení balonkové valvuloplastiky. V první fázi je obvykle provedeno chirurgické odstranění tumoru po předchozí přípravě somatostatinem. Následně je proveden kardiokirurgický zákrok. V literatuře jsou rovněž uvedeny případy, kdy je intervence na chlopních pro závažné limitující postižení předržena operaci tumoru.⁶

CHD je spojeno s horší prognózou, odhadovaná tříletá mortalita je u těchto pacientů 31 %, zatímco u pacientů bez srdečního postižení je poloviční.¹⁵

Závěr

Karcinoidy patří mezi relativně vzácné nádory. Vzhledem k CHD se s nimi však můžeme setkávat i u pacientů vyšetřovaných na kardiologii. V diferenciální diagnostice bychom měli zvážit CHD u pacientů s anamnézou protrahovaných průjmů, pacientů s karcinomem v oblasti GIT, s bronchiálním nebo ovariálním karcinomem a současným nálezem regurgitací nebo stenóz na trikuspidální a pulmonální chlopni. V pokročilých stádiích onemocnění nebo v případě výskytu PFO nebo ASD může dojít k progresi postižení na levostranné chlopně. CHD vede k srdečnímu selhávání a je hlavní příčinou morbidit a mortality pacientů s karcinoidovým syndromem.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že kazuistika byla vypracována podle etických standardů.

Literatura

1. Sedláčková E, Bajčiová V, a kolektiv. Neuroendokrinní nádor. Praha: Maxdorf Jessenius, 2016:373.
2. Gade AK, Olariu E, Douthitt NT. Carcinoid Syndrome: A Review. *Cureus* 2020;12:7186.
3. Barkmanová J. Karcinoidy. *Onkologie* 2016;3:336–342.
4. Ram P, Penalver JL, Lo KBU, et al. Carcinoid Heart Disease: Review of Current Knowledge. *Texas Heart Institute J* 2019;46:21–27.
5. Talerma A. Germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:44–47.
6. Kolouch T, Linkova H, Lang O, et al. Carcinoid Heart Disease in a Primary Ovarian Carcinoid. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:112–115.
7. Metwally IH, Elalfy AF, Awny S, et al. Primary ovarian carcinoid: A report of two cases and a decade registry. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016;28:267–275.
8. Roberts WC, Varughese CA, Ko JM, et al. Carcinoid heart disease without the carcinoid syndrome but with

- quadriavalvular regurgitation and unsuccessful operative intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:788–792.
9. Tadokoro T, Katsuki S, Ito K, et al. Inoperable Primary Ovarian Carcinoid Led to the Progression of Carcinoid Heart Disease From Right-Sided to Both-Sided Involvement. *Circ Heart Fail* 2017;10:3719.
 10. Yuan SM. Valvular Disorders in Carcinoid Heart Disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31:400–405.
 11. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease: Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188–1196.
 12. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:103–111.
 13. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003;97:1609–1615.
 14. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;90:2073–2079.
 15. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90:1224–1228.

VAŠE PŘEDVÍDAVOST, JEHO BUDOUCNOST.

PRVNÍ PERORÁLNÍ
ANTIKOAGULANS SE
SPECIFICKÝM ANTIDOTEM¹

PRADAXA[®]



Bezpečnostní profil
ověřený reálnou praxí²⁻¹³



Bezpečnost ještě umocněna
možností okamžitého zvrácení
účinku¹

Pradaxa[®]
dabigatran-etexilát

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

PC-CZ-100129

1. Praxbind[®] Souhrn údajů o přípravku. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013;128(3):237-243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(3):573-582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015;131(2):157-164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):650-656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014;127(4):329-336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):e001798. 10. Poster prezentovaný na kongresu ESC 29. 8.-2. 9. 2015 v Londýně. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-13. (Epub před tiskem). 12. Tepper P et al. Prezentováno na kongresu ESC 30. 8. 2015 v Londýně. 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016;Oct 8:1-9. (Epub před tiskem).

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace o přípravku PRADAXA[®]:

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 75/110/150mg dabigatranu etexilátu. **Indikace:** Primární prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (pVTEp). Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída $\geq$ II); diabetes mellitus; hypertenze (SPAF). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů. *Léčba žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od narození do 18 let věku. **Dávkování a způsob podání:** pVTEp: Doporučená dávka je 220 mg 1x denně. Perorální léčbu je třeba zahájit během 1 - 4 hodin po ukončení operace podáním 1 tob. po 110mg, poté je nutno pokračovat 2 tob. 1x denně po celkovou dobu 10 dní po elektivní náhradě kolenního kloubu a 28 - 35 dní po náhradě kyčelního kloubu. Pro následující pacienty je doporučená denní dávka 150mg, užívající jednou denně ve formě 2 tob. po 75mg; se stří. těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu, CrCl 30 - 50 ml/min); současně užívají verapamil, amiodaron, chinidin; věk 75 let nebo starší. U pacientů se stří. těžkou poruchou funkce ledvin a současně léčených verapamilem zvážit snížení dávky na 75mg denně. SPAF: Doporučená denní dávka je 300 mg (1 tob. po 150 mg 2 x denně). Léčba musí být dlouhodobá. DVT/PE: Doporučená denní dávka je 300mg (1 tob. po 150mg 2 x denně) po léčbě parenterálním antikoagulem ≥ 5 dní. Délka léčby je individuální po posouzení přínosu vs. rizika léčby. *Léčba VTE a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů: Doporučená dávka tobulek dabigatran-etexilátu vychází z věku a tělesné hmotnosti pacienta. Tobolku polykat celou, neotvírat, protože tím může být zvýšeno riziko krvácení. Dávka 220 mg (1 tob. po 110 mg 2x denně) - věk 80 let a vyšší, současně užívání verapamilu. Pro následující pacienty by měla být zvolena denní dávka přípravku 300mg nebo 220mg dle individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení: věk 75 - 80 let; stří. těžká porucha funkce ledvin; gastritida, ezofagitida nebo gastroezofageální reflux; ostatní se zvýšeným rizikem krvácení. Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem CrCl před zahájením léčby, aby byli vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCl < 30 ml/min). *U pediatrických pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována. U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně 1x ročně nebo častěji podle potřeby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku přípravku; těžká porucha funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min); *eGFR < 50 ml/min/1,73 m² u pediatrických pacientů; klinicky významné aktivní krvácení; organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie; souběžná léčba jinými antikoagulemi např. nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární hepariny, deriváty heparinu, perorální antikoagulační kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálních žilních nebo arteriálních katetrů; porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění ovlivňující přetížení; souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru, umělá náhrada srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu. **Zvláštní upozornění:** Nedoporučuje se podávat pacientům s dvojnásobným zvýšením hodnot jaterních testů nad horní hranici normy. Dabigatran 150 mg 2x denně byl spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Pozorováno u pacientů 75 let a starších. K prevenci možno podat PPI. Opakné podávání u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. Faktory zvyšující riziko krvácení: věk ≥ 75 let, CrCl 30 - 50ml/min., současně podávání inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaronu, chinidinu, verapamilu) *u pediatrických pacientů nebylo zkoumáno, ale může zvýšit riziko krvácení, hmotnost < 50 kg, ASA, klopidoogrel, tikagrelor, NSAID, SSRI, SNRI, jiné léky ovlivňující hemostázu, poruchy koagulace, trombocytopenie, poruchy funkce trombocytů, nedávná biopsie, závažné zranění, bakteriální endokarditida. Aktuální chirurgický a jiný výkon: léčbu dočasně přerušit; pokud je to možné, výkon odložit nejméně o 12 hod. Nedoporučuje se podávat u pacientů podstupujících anestezii s pooperačním ponecháním epidurálně zavedeného katetru. **Interakce:** Nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin a deriváty heparinu, (fondaparinux, desirudin), trombolýtika, antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulační látky ovlivňující agregaci krevních destiček (GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfipyrazon) - žádné nebo omezené zkušenosti a může být zvýšené riziko krvácení. Současně podávání ASA, klopidoogrelu, NSAID zvyšuje riziko krvácení. Dabigatran-etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450, proto nejsou předpokládány související lékové interakce. Inhibitory glykoproteinu P: amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin, tikagrelor, *posakonazol - pečlivé sledování, k identifikaci zvýšeného rizika krvácení možno použít aPTT a dTT testy. Vyhnout se současnému podávání se silnými induktory glykoproteinu P (fexofenadín, karbamazepin, rifampicin, *fenytoin). **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášeným je krvácení. Hlášený jako časté: hemoglobin snížený, abnormální jaterní funkce/funkční jaterní testy (pVTEp); anémie, bolest břicha, průjem, nauzea (SPAF); epistaxe, dyspepsie, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, urogenitální krvácení (SPAF, DVT/PE); rektální krvácení (DVT/PE); *anémie, trombocytopenie, vyrážka, kopřivka, hematom, epistaxe, průjem, dyspepsie, nauzea, refluxní choroba jícnu, zvracení, jaterní enzymy zvýšené, alopecie (VTE a prevence recidivujících VTE u ped. p). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 11. 1. 2021 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Pradaxa 75 mg EU/1/08/442/001-002; Pradaxa 110 mg EU/1/08/442/005-007; Pradaxa 150 mg EU/1/08/442/011. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC přípravku.

Zkrácená informace o přípravku Praxbind 2,5 g/50ml injekční/infuzní roztok

Složení: 1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje idarucizumabum 50mg. Jedna injekční lahvička obsahuje idarucizumabum 2,5g v 50ml. **Léková forma:** Injekční/infuzní roztok **Indikace:** Specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu. Je indikován u dospělých pacientů léčených přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit jeho antikoagulační účinky: při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech, při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze pro použití v nemocnici. Doporučená dávka je 5g (2 x 2,5 g/50 ml). Podání druhé 5 g dávky lze zvážit v situacích: rekurence klinicky významného krvácení spolu s prodloužením doby srážení krve; pokud by potenciální obnovení krvácení bylo život ohrožující a zůstalo se prodloužená doba srážení krve; pokud pacienti vyžadují další naléhavý chirurgický/urgentní výkon a vykazují prodlouženou dobu srážení krve. Relevantními koagulačními parametry jsou aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), diluovaný trombinový čas (dTT) nebo ekarinový koagulační čas (ECT). Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se podává intravenózně jako dvě po sobě následující infuze, každá v délce 5 až 10 minut, nebo jako bolusová injekce. Pacienti s poruchou funkce ledvin, jater nebo ve věku ≥ 65 let nevyžadují žádnou úpravu dávky. Léčbu přípravkem Pradaxa (dabigatran-etexilát) lze znovu zahájit 24 hod. po podání přípravku Praxbind, pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. Po podání přípravku lze kdykoli zahájit jinou antitrombotickou terapii (např. nízkomolekulární heparin), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo odpovídající hemostázy. **Kontraindikace:** Žádné **Zvláštní upozornění:** Idarucizumab nezníží účinky jiných antikoagulancií, lze kombinovat se standardními podpůrnými opatřeními. Obsahuje 4g sorbitolu, riziko léčby přípravkem Praxbind se u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy musí zvážit oproti potenciálnímu přínosu léčby. Způsobuje přechodnou proteinurii jako fyziologickou reakci na nadbytek bílkovin procházejících ledvinami. Proteinurie nesvědčí o poškození ledvin. **Interakce:** Klinicky relevantní interakce s jinými léčivými přípravky se považují za nepravděpodobné. **Nežádoucí účinky:** Žádné nebyly zjištěny. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C - 8 °C); v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, po otevření injekční lahvičky stabilita prokázána na dobu 6 hodin při pokojové teplotě. Neotevřenou injekční lahvičku lze před použitím uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 48 hodin, v původním obalu, chráněnou před světlem. Roztok nemá být vystaven světlu po dobu delší než 6 hodin. **Datum poslední revize textu:** 17. 9. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo **Registrační č.:** EU/1/15/1056/001 **Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek Praxbind je hrazen z veřejného zdravotního pojištění jako nemocniční léčivý přípravek na základě zařazení do seznamů NLéky (VZP) a NHVLP (SZP). Před podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

Triple oral combination therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and recurrent vessel dissection of inoperable pulmonary artery aneurysm

Marco Vatrano^a, Luana Orlando^b, Francesco Cassadonte^a, Pierpaolo Di Micco^c, Vincenzo Antonio Ciconte^a, Vincenzo Russo^d, Egidio Imbalzano^b

^a UTIC and Cardiology, Hospital "Pugliese-Ciaccio" of Catanzaro, Italy

^b Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Italy

^c Buonconsiglio Fatebenefratelli Hospital, Department of Medicine, Naples, Italy

^d Department of Medical Translational Sciences, Division of Cardiology, Monaldi Hospital, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 15. 4. 2021

Revised: 21. 6. 2021

Accepted: 24. 7. 2021

Available online: 30. 11. 2021

Klíčová slova:

Aneurysma na plicnici

Disekce plicnice

Plicní hypertenze

SOUHRN

Kontext: Aneurysma na plicnici je vzácné postižení v důsledku zátěže cévní stěny při postupné dilataci. Jednoznačná definice a údaje o prevalenci tohoto postižení nejsou k dispozici. Plicní hypertenze je navíc život ohrožující a progredující postižení vyžadující specifickou léčbu.

Kazuistika: Popisujeme případ 62leté bělošky s idiopatickou plicní hypertenzí a inoperabilním obrovským aneurysmatem na opakovaně disekované plicnici. Diagnóza byla stanovena snadno echokardiograficky a výpočetní tomografií. Obtížné bylo naopak rozhodování o léčbě, protože operatři odmítli provést chirurgické odstranění aneurysmatu. Pacientku jsme léčili farmakologicky medikací specificky určenou pro plicní hypertenzi s cílem snížit tlak na plicnici.

Diskuse: Popisujeme velmi vzácné a nesmírně závažné postižení charakterizované přítomností plicní hypertenze účinně léčené vhodnou perorální trojkombinací spolu s inoperabilním aneurysmatem na opakovaně disekované plicnici.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Background: Pulmonary artery aneurysm is a rare condition related to the stress that the vascular wall undergoes with progressive dilation. A clear definition and its prevalence are not available. Pulmonary arterial hypertension is also a life-threatening and progressive condition which requires specific therapies.

Case report: We describe the case of a 62-year-old Caucasian woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension and inoperable giant pulmonary artery aneurysm associated with recurrent vessel dissection. Diagnosis was simple with the use of echocardiography and computed tomography. Conversely, deciding on the treatment was difficult, because surgeons declined to perform surgical repair of the aneurysm. We treated the patient medically with specific drugs for pulmonary arterial hypertension assuming to reduce the load pressure on the vascular wall of the pulmonary artery.

Discussion: We describe a very rare and extremely serious condition characterized by the concomitant presence of pulmonary arterial hypertension appropriately treated with effective triple oral combination therapy and inoperable pulmonary artery aneurysm with recurrent dissection.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension

Pulmonary artery aneurysm

Pulmonary artery dissection

Address: Luana Orlando, MD, Department of Clinical and Experimental Medicine, Policlinic University of Messina, Via Consolare Valeria n.1, 98125 Messina, Italy, e-mail: luana_orlando@libero.it

DOI: 10.33678/cor.2021.089

Learning points

Pulmonary arterial hypertension and pulmonary artery dissection are rare but life-threatening conditions.

Management of pulmonary arterial hypertension is known while there are no specific guidelines for treatment of pulmonary artery aneurysm.

When surgical treatment of pulmonary artery aneurysm is contraindicated, it is advisable to reduce the pressure load on the vessel wall.

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) and pulmonary artery aneurysm (PAA) are rare conditions with severe complications and they often exist simultaneously. PAA is related to the stress that the vascular wall undergoes with progressive dilation of the artery.¹ Although some authors have proposed a 4 cm cut-off,² a clear definition of PAA is not available.³ Furthermore, life-threatening complications, such as dissection, airway compression, and thrombus formation *in situ*, are more common in patients with large aneurysm.⁴ Due to its low prevalence, the optimal management is still unclear. However, non-invasive imaging techniques have become more widespread, so

the diagnosis of PA aneurysm, which was previously not recognized as a major problem, may become more frequent and a clinical problem in the near future. While the management of PAH is now widely shared⁵ and its prognosis has improved with the development of new drugs, it is unclear whether these therapies can also be effective to change the natural course of the PA aneurysm. Usually, lung transplantation (LTX) is the last treatment option for patients with end-stage PAH. While, in patients with concomitant PAH and PAA heart-lung transplantation can be considered. We describe the case of a middle-aged woman with idiopathic PAH and inoperable giant PAA associated with recurrent pulmonary artery (PA) dissection, assuming to reduce the load pressure on the vascular wall with specific drugs for PAH.

Case history

In August 2015, a 62-year-old Caucasian woman presented to our hospital with acute shortness of breath and left-sided chest pain. Her prior medical evaluation revealed a history of vasoreactive PAH treated with calcium channel blockers with a slight PA dilatation about fifteen years ago. Her electrocardiogram revealed negative pre-cordial T-wave and chest radiography showed cardiome-

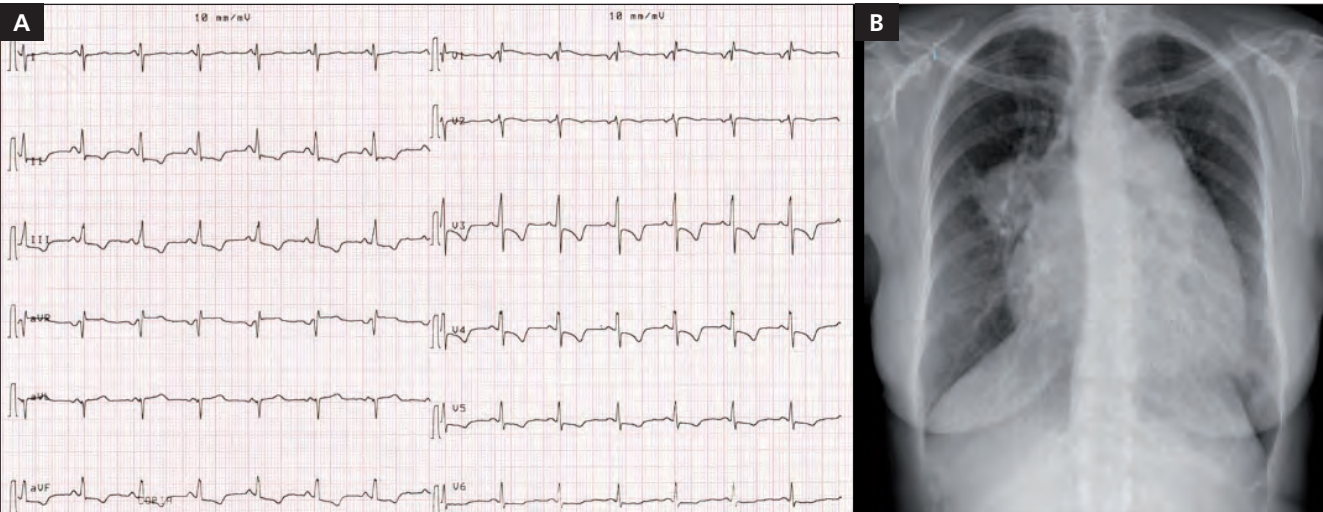


Fig. 1 – (A) Electrocardiogram showing widespread alterations of the ST-T segment. (B) Chest radiography demonstrating cardiomegaly, marked mediastinal enlargement occupying the left thorax and deviation of the carina.

TIMELINE	
August 2015	Diagnosis of pulmonary artery aneurysm and pulmonary arterial hypertension
September 2015	Up-front combination therapy (ambrisentan and tadalafil) for pulmonary arterial hypertension
December 2015	Improvement of symptoms and pulmonary hemodynamic parameters
February 2016	First dissection of pulmonary artery without cardiac surgery
2016–2017	Clinical stability
August 2018	Clinical worsening and add-on therapy for pulmonary arterial hypertension with selexipag
January 2019	Improvement of symptoms and pulmonary hemodynamic parameters
5th February 2021	Second dissection of pulmonary artery without cardiac surgery
28th February 2021	Sudden death at home

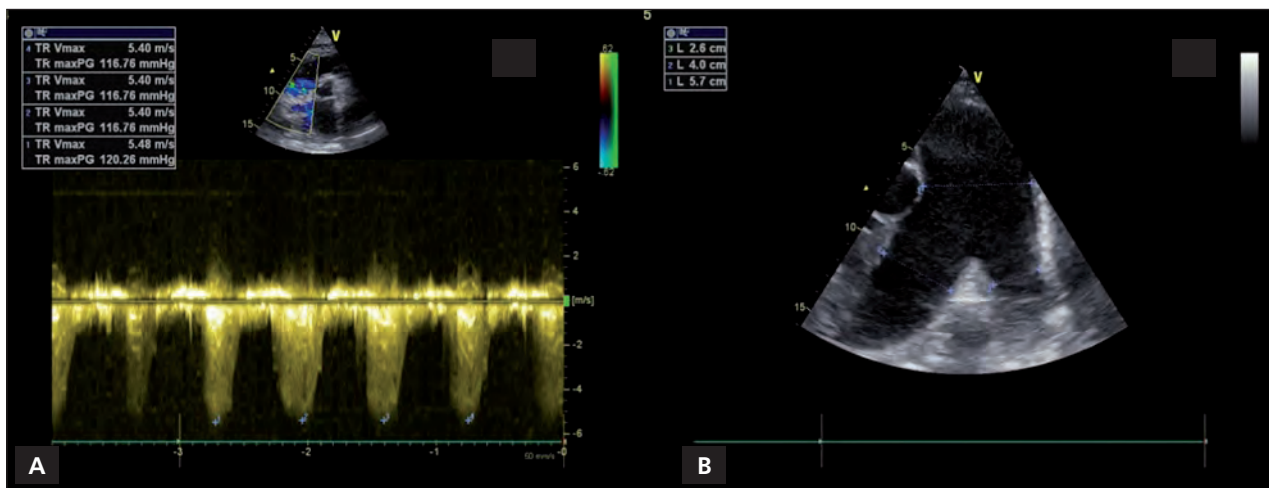


Fig. 2 – Basal transthoracic echocardiography showing a high value of pulmonary artery systolic pressure (A) and confirmed the dilatation of pulmonary artery (B).

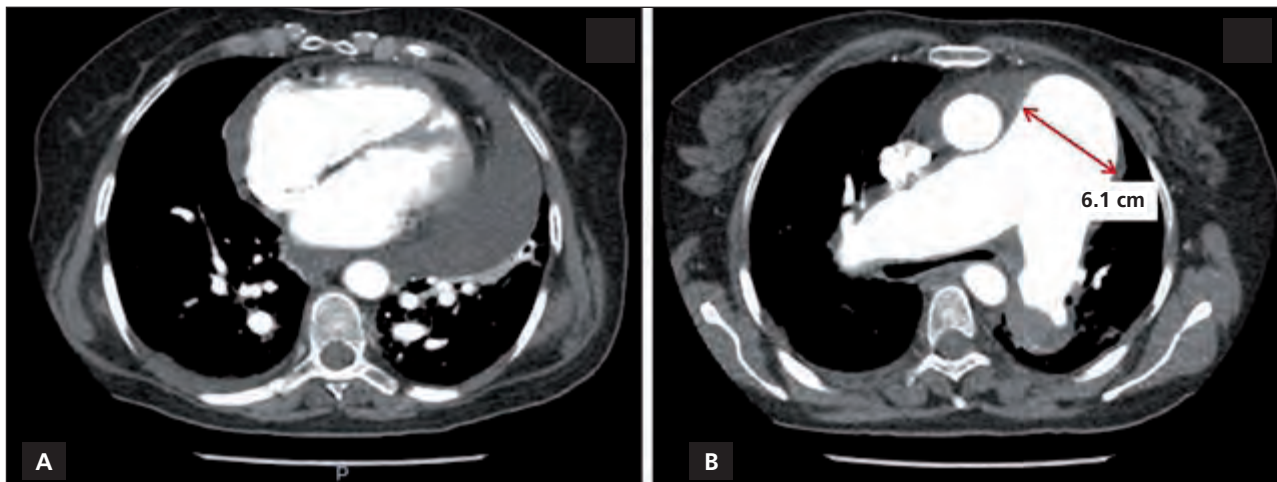


Fig. 3 – Computed tomographic angiography showing diffuse pericardial effusion (A) and thrombus in the right PA trunk, with aneurysm (maximum diameter 61 mm) affecting the pulmonary artery and its main branches (B).

galy and dilation of the main pulmonary artery (Fig. 1). A transthoracic echocardiography (TTE) demonstrated: dilated right atrium and ventricle, severe systolic dysfunction (tricuspid annular plane systolic excursion [TAPSE] = 13), moderate tricuspid regurgitation with systolic pulmonary artery pressure (sPAP) of 120 mmHg, dilatation of the main PA (57 mm), right (40 mm) and left (26 mm) PA branches, moderate pulmonary regurgitation and diffuse and moderate pericardium effusion (Fig. 2). The left sided chambers were normal. High-sensitive troponin-T (0.066 ng/mL), d-dimer (3.6 mg/L) and NT-proBNP (988 ng/mL) levels were increased. At admission, in our cardiologic department, the patient was hemodynamically stable (heart rate: 70 bpm; blood pressure: 130/80 mm Hg) and fully asymptomatic. Considered clinical presentation suggesting acute pulmonary embolism or PA dissection, the patient underwent a computed tomographic (CT) angiography that showed an aneurysm affecting the main PA (Fig. 3) and thrombus in the trunk and right PA. Secondary causes for pulmonary hypertension (PH) were excluded according to the protocol described in the PH guidelines

of the European Society of Cardiology (ESC).⁵ A right cardiac catheterization showed a mean PA pressure (mPAP) of 69 mmHg with a cardiac output (CO) of 2.6 L/min and elevated pulmonary vascular resistance (PVR, 13.5 WU), with negative nitric oxide test. Cardiac surgeons consulted decline to perform surgical correction of the PAA, despite the possibility of impending rupture, because of the high peri-operative risk. The only remaining alternative was conservative but intensive treatment of the PAH by pharmacologic vasodilation. Therefore, the patient was treated with initial upfront combination therapy of PAH (tadalafil and ambrisentan) according to current PH guidelines of the ESC (Class I, LOE B). The patient was discharged from hospital without oral anticoagulation therapy (OAT) for the elevated risk of aneurysm rupture and potential indication for OAT in case of improvement of pulmonary hemodynamics. The patient's quality of life improved moderately and the right ventricular systolic pressure, as estimated by TEE, gradually decreased from 120 mmHg to 90 mmHg. In February 2016, the patient was admitted again to our department with chest

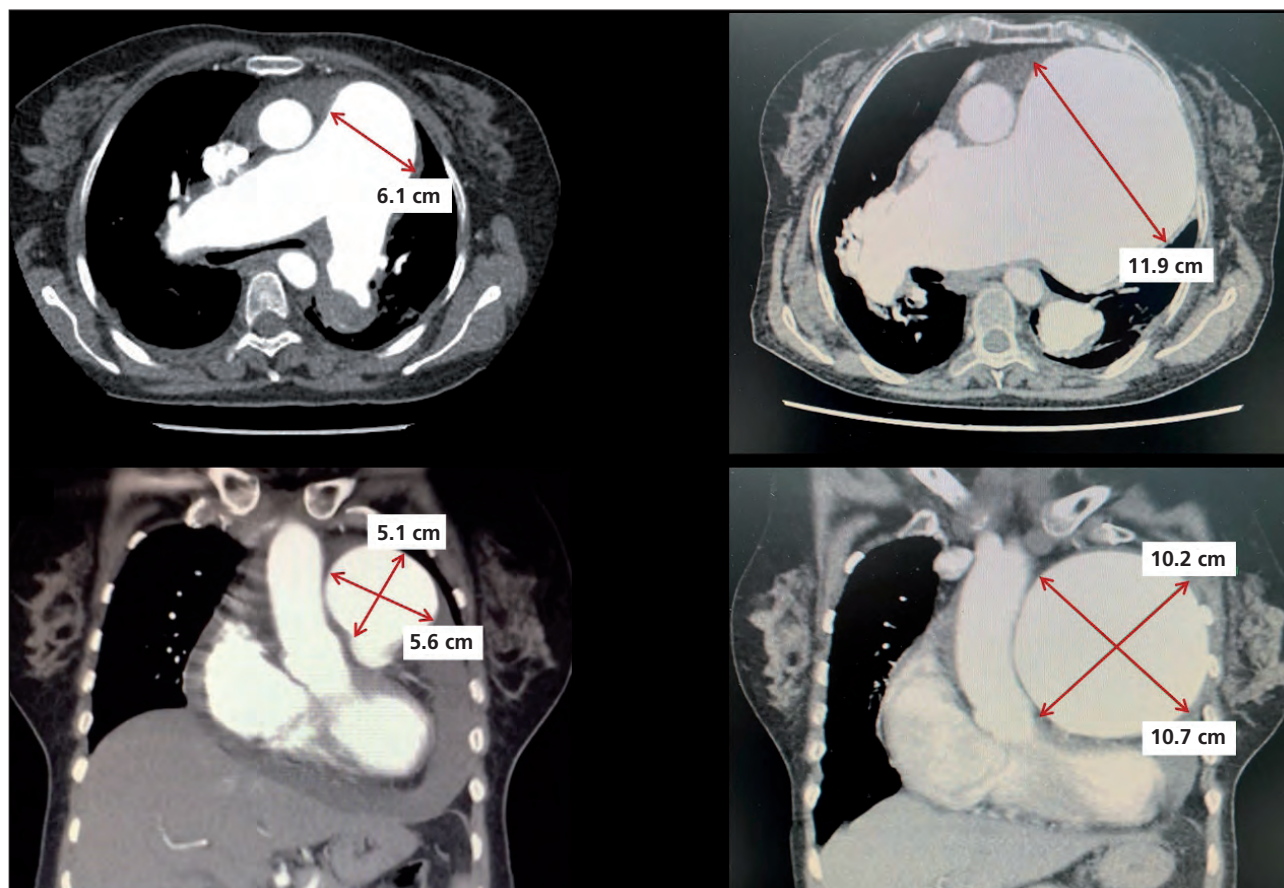


Fig. 4 – Computed tomographic angiography showing an increase of the pulmonary artery aneurysm: increased from 2015 – maximum diameter 61 mm – to 2021 – maximum diameter 119 mm.

pain. CT scan showed, beyond the known dilation of PA, a small and linear dissection. Despite the expected complication, the patient was stable during hospitalization with improvements of previous described symptomatology. Excluding for the second time the surgical strategy,⁶ we decided to continue with the initial pharmacological strategy. The patient had an uneventful 18-month period follow-up with two specific drugs of PAH and OAT, with outpatient checks every three months. During this period, the control right cardiac catheterization showed mPAP of 37 mmHg with a CO of 3.2 L/min. Regardless of the noticeable improvements of right cardiac pressures the patient maintained a moderate pulmonary regurgitation and stable dilation of main PA on TTE. In August 2018, the patient presented clinical worsening (FC WHO III) and selexipag was added and titrated up to the maximum tolerated dose of 1200 µg BID. During the follow-up, in the suspicion of the left main coronary artery extrinsic compression,⁷ coronary angiography was recommended. The patient, however, refused. Therefore, myocardial scintigraphy and coronary CT scan was performed with negative results. In January 2019, the patient presented in functional class WHO II with NT-proBNP of 266 ng/mL and ETT confirmed the unchanging “reverse remodeling” of the right ventricle. In February 2021 the patient went to the emergency room for chest pain. TTE showed linear dissection of PA and severe pericardial effusion. CT scan confirmed a dramatic increase in the size of the PA aneu-

rysm with associated dissection and limited hemorrhagic spread (Fig. 4). The patient was transferred to the cardiac surgery department, but a conservative strategy was chosen once again. The patient was discharged in 8 days asymptomatic and stable, with indication to continue the therapy but she died suddenly at home 20 days later.

Discussion

We have described a rare case of PAA with recurrent vessel dissection not susceptible to surgical correction in a patient with idiopathic PAH treated with triple oral specific therapy^{7,8} and it highlights the difficulties in managing these rare patients. Timing of eventual surgical repair of PAA is difficult to detect, especially when PAH drug therapy is effective, and the patient cannot be a candidate for lung transplantation. Furthermore, in the presence of a giant PAA, the indication for heart and lung transplantation becomes even more difficult due to the small number of potential donors. Although the association between PA dilation and PAH is frequent, several authors suggest that the natural history of PAA is independent of the treatment of PAH.^{9,10} It may rather be related to structural changes in the vessel wall.^{11–13} Fluid hemodynamics is governed by the Law of Laplace, according to which the wall stress is directly proportional to the pressure and radius of the vessel wall and is inversely

proportional to the wall thickness. Increasing the radius and reducing the wall thickness increases the tension required to counterbalance the pressure. If the wall fails to develop the necessary tension, the dilation of the vessel increases again, making the aneurysm permanent. When the parietal tension becomes insufficient to counteract the internal pressure, the vessel goes through rupture. The pulmonary artery is defined "aneurysmal" when it exceeds the normal upper limit of diameter of 2.9 cm, even if some authors have proposed a cut-off of 4 cm¹⁴ reaching up to 6 or 8 cm to define "giant" PAA.¹⁵ From the few data in the literature, the sudden rupture of the PAA determines a mortality risk that reaches 100%.¹⁶

The approximate incidence of PAA is 1 : 14000¹⁷ and it recognizes several causes, with a strong and frequent correlation with PAH.

Classification

Aneurysm of the pulmonary artery is often an underdiagnosed disease. Today non-invasive diagnostic instrumental investigations allow an occasional but fundamental feedback to implement therapeutic strategies that can slow the course of the disease. As mentioned above and as shown in literature^{18,19} there can be numerous triggers, differentiating them into congenital and acquired (Table 1). Among the congenital causes we classify left-right shunt pathologies, represented by Eisenmenger syndrome,²⁰ manifested in adulthood; congenital valvulopathies such as pulmonary valvular stenosis or absent pulmonary valve syndrome; connective tissue alterations that include numerous diseases as Marfan syndrome,²¹ Ehler–Danlos disease, Williams–Beuren syndrome²² and tuberous sclerosis.²³

In the acquired causes aneurysms deserve attention due to infections. Historically, diseases such as syphilis and tuberculosis were the most common cause. Manifested with fever, coughing and wheezing, agents such as fungi,

bacteria, and viruses of any kind can be the cause. About the viruses, a case due to infection with SARS-CoV-2 was recorded this year.²⁴ Among other causes we also consider those from pulmonary hypertension, as in our case, iatrogenic and for accidental trauma. Generally, all aneurysms caused by infection, iatrogenic causes or accidental trauma, are called pseudoaneurysms. Aneurysm of the pulmonary artery is a very frequent component also in autoimmune diseases and vasculitis; of all Behçet syndrome and Hughes Stovin Syndrome (HSS) are among the most frequently associated pathologies to the PAA.^{25,26} We must also consider the idiopathic pulmonary artery aneurysm (IPAA), described for the first time by Wessler and Jaches,²⁷ whose diagnosis in the past was based on cardiac catheterization or autopsy. Today with improvements in scientific technology and in particular echocardiography, or second level exams as cardiac magnetic resonance (CMR) and cardiac computed tomography, more cases are diagnosed.²⁸ Last but not least, there is a correlation with malignant tumors, especially lung cancer.

Management of PAA

The management of PAA is not defined by specific guidelines; therefore the best treatment is decided based on the patient's medical history. According to the literature, conservative treatment could be recommended in pulmonary hypertension with hemodynamic stability, recommending regular follow-up for aneurysm size monitoring.^{29,30} The drugs used in this case correspond to vasoactive substances: phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, and prostacyclin derivatives, as indicated by the guidelines.

Surgery treatment represents the strategy most encouraged although not always applicable. Many patients with severe pulmonary hypertension or poor respiratory function are not eligible for surgery such as lobectomy and aneurysmectomy. In these cases selective endovascular transcatheter embolization approach may be preferred, in which through a femoral access a pigtail catheter is localized at the bifurcation of the pulmonary trunk delineating the vascular anatomy. Then aneurysms are eliminated using embolic agents.

Furthermore, the surgical option becomes more indicated when PAH with right heart failure is also present.³¹ Some authors have suggested that surgical intervention is recommended due to complications,^{32,33} while conservative management is an option when changes in right ventricular size are observed.³⁴ Another theoretical but extremely high-risk procedure would have been a graft repair of the PAA with repair/replacement of pulmonary valve. However, this strategy is clearly inadvisable in patients affected by PAH because the progression of pulmonary vascular and parenchymal disease may take a second major surgical intervention.

In our case, the treatment with triple oral combination therapy resulted in a marked improvement in pulmonary hemodynamic parameters and ineffective on the progression of the PA aneurysm. However, in our opinion, the reduction of pressure overload on a less resistant vessel wall, using a combined oral therapeutic approach may have contributed to reducing the risk of fatal vessel dissection for several years.

Table 1 – Classification of PAA

CONGENITAL	ACQUIRED
Increased pulmonary blood flow (Eisenmenger's syndrome)	Pulmonary artery hypertension (PAH)
Congenital valvulopathies (pulmonary valvular stenosis, absent pulmonary valve syndrome)	Infections (bacteria, fungi, viruses)
Connective tissue abnormalities (Marfan syndrome, Ehler–Danlos disease, Williams–Beuren syndrome, tuberous sclerosis)	Malignancy
	Idiopathic pulmonary artery aneurysm (IPAA)
	Autoimmune diseases and vasculitis (Behçet's disease syndrome, Hughes Stovin syndrome)
	Iatrogenic
	Traumatic

IPAA – idiopathic pulmonary artery aneurysm; PAH – pulmonary arterial hypertension.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

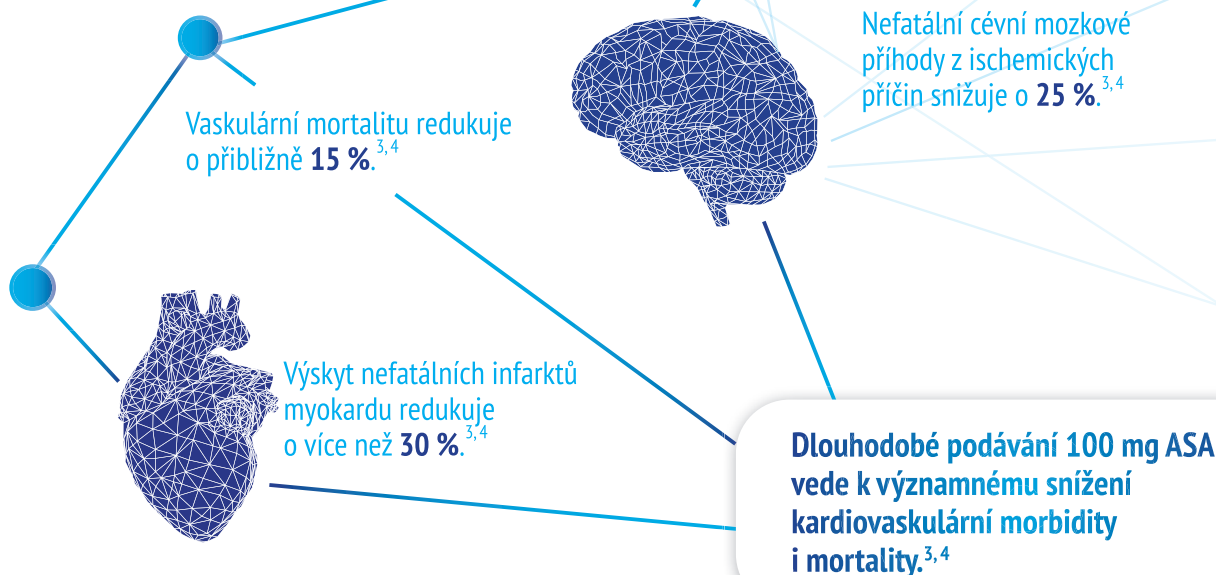
References

- Butto F, Lucas JRV, Edwards JE. Pulmonary arterial aneurysm. A pathologic study of five cases. *Chest* 1987;91:237–241.
- Barbour DJ, Roberts WC. Aneurysm of the pulmonary trunk unassociated with intracardiac or great vessel left-to-right shunting. *Am J Cardiol* 1987;59:192–194.
- Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452–458.
- Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, et al. Proximal Pulmonary Artery Aneurysms in Patients with Pulmonary Artery Hypertension: Complicated Cases. *Intern Med* 2007;46:1789–1793.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2015;46(4):903–975.
- Hou R, Ma GT, Liu XR, et al. Surgical treatment of pulmonary artery aneurysm: an institutional experience and literature review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:438–442.
- Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808–2817.
- Tulino V, Cacace C, Tulino D, et al. Clinical variants in Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 2013;168:4969–4970.
- Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ* 2018;8:2045893217749114.
- Sardo MA, Mandraffino G, Riggio S, et al. Effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on the monocyte expression of biglycan in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:933–938.
- Akagi S, Nakamura K, Sarashina T, et al. Progression of pulmonary artery dilatation in patients with pulmonary hypertension coexisting with a pulmonary artery aneurysm. *J Cardiol* 2018;71:517–522.
- Imbalzano E, Dattilo G, Scarpelli M, et al. Left coronary artery fistula to right ventricle complicated heart failure in a patient on hemodialysis. *Intern Emerg Med* 2013;8:765–766.
- Boerrigter B, Mauritz GJ, Marcus JT, et al. Progressive Dilatation of the Main Pulmonary Artery Is a Characteristic of Pulmonary Arterial Hypertension and Is Not Related to Changes in Pressure. *Chest* 2010;138:1395–1401.
- Nguyen ET, Silva CI, Seely JM, et al. Pulmonary artery and pseudoaneurysms in adults: findings at CT and radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W126–W134.
- Reisenauer JS, Said SM, Schaff HV, et al. Outcome of surgical repair of pulmonary artery aneurysms: a single-center experience with 38 patients. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1605–1610.
- Park HS, Chamrath MR, Lamus D, et al. Pulmonary artery aneurysms: diagnosis & endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8:350–361.
- Deterling RA Jr, Clagett OT. Aneurysm of the pulmonary artery; review of the literature and report of a case. *Am Heart J* 1947;34:471–499.
- Kreibich M, Siepe M, Kroll J, et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation*. 2015;131:310–316.
- Duijnhouwer AL, Navarese EP, Van Dijk AP, et al. Aneurysm of the Pulmonary Artery, a Systematic Review and Critical Analysis of Current Literature. *Congenit Heart Dis* 2016;11:102–109.
- Gupta M, Agrawal A, Iakovou A, et al. Pulmonary artery aneurysm: a review. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020908780.
- Chiu P, Irons M, van de Rijn M, et al. Giant pulmonary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome and pulmonary hypertension. *Circulation* 2016;133:1218–1221.
- Ojha V, Pandey NN, Verma M, et al. Spontaneous pulmonary artery aneurysm in a case of Williams syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14:e170–e171.
- Dunet V, Qanadli SD, Lazor R, Beigelman-Aubry C. Multiple pulmonary artery aneurysms in tuberous sclerosis complex. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2012007911.
- Khurram R, Karia P, Naidu V, et al. Pulmonary artery pseudoaneurysm secondary to COVID-19 treated with endovascular embolisation. *Eur J Radiol Open* 2021;8:100346.
- Zhuang LL, Liu HM, Li GM, et al. Dural sinus thrombosis and giant pulmonary artery aneurysm in paediatric Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:558–566.
- El Jammal T, Gavand PE, Martin M, et al. [Hughes-Stovin syndrome: About one case in a young man with recurrent thrombosis and pulmonary artery aneurysm and literature review]. *Rev Med Interne* 2019;40:120–125. French.
- Wessler H, Jaches L. Clinical Roentgenology of Disease of the Chest. Troy, NJ/New York: The Southworth Company; 1923:26.
- Intan RE, Hasibuan FS, Nugraha RA, et al. Proximal Pulmonary Artery Aneurysm Secondary to Suspected Pulmonary Hypertension Treated with Conservative Therapy in Limited Resource Setting. *Am J Case Rep* 2019;20:1805–1811.
- Kreibich M, Siepe M, Kroll J, et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation* 2015;131:310–316.
- Kalra-Lall A, Donaldson J, Martin C 3rd. Brief review: Pulmonary artery aneurysms and pseudoaneurysms. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:1357–1364.
- Pelenghi S, Primiceri C, Belliato M, et al. Is it time for a paradigm shift: Should double-lung transplant be considered the treatment of choice for idiopathic pulmonary arterial hypertension and giant pulmonary aneurysm? *J Card Surg* 2021;36:2996–2999.
- Fakler U, Mebus S, Kaemmerer H, et al. A ticking time bomb: high pressure pulmonary artery aneurysm. *Am J Med* 2008;121:777–780.
- Tulino D, Imbalzano E, Casale M, et al. Treatment failure of low molecular weight heparin in diabetic patient. *Int J Cardiol* 2013;168:e63–e64.
- Veldtman GR, Dearani JA, Warnes CA. Low pressure giant pulmonary artery aneurysms in the adult: natural history and management strategies. *Heart* 2003;89:1067–1070.

Godasal[®]

100 mg acidum acetylsalicylicum
50 mg glycinum

- **ASA** s okamžitým uvolňováním a s prokázaným efektem v klinických studiích.
- **GLYCIN** optimalizuje rozpustnost a vstřebávání ASA.¹
- **ASA + GLYCIN** prokázaná příznivá gastrointestinální snášenlivost.²



Literatura: 1. Murtaza G., Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm Drug Res 2014; 71(1): 139–143. 2. Kusche W., Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. Adv Ther 2003; 20(5): 237–245. 3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002; 324: 71–86. 4. Bultas J., Karetová D. Kyselina acetylsalicylová – základní protidestičkové léčivo. Remedia kardiologie 2019 (zaostřeno); 3–13.

Zkrácené informace o léčivém přípravku GODASAL 100 mg/50 mg tablety

Složení: Acidum acetylsalicylicum 100 mg, glycinum 50 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Dlouhodobá sekundární prevence u nemocných s anginou pectoris, po prodělaném infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě či tranzitorní ischemické atace. Dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob (10% riziko KVO v horizontu 10 let) bez dosavadní manifestace aterosklerotického onemocnění. Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích (PTCI, CABG), endarterektomie, arteriovenózní shuntů apod. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kys. acetylsalicylovou (ASA) a jiné salicyláty, glycin a pomocné látky, astma indukované předchozím požitím salicylátů či NSA, akutní vředové onemocnění GIT, hemoragická diatéza, vážné selhání jater, ledvin, srdce, v kombinaci s methotrexátem při dávce ≥ 15 mg týdně, ve třetím trimestru těhotenství, do 18 let. **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže (bolest žaludku, nevolnost, zvracení, průjem, mikrokrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinelé poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchvat dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulancií jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbiturátů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současné konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiuratik. Metamizol a antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem. V těhotenství by ASA měla být podávána po zvážení poměru přínosu léčby a rizika pro plod. **Dávkování a způsob podání:** Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob bez dosavadního manifestního aterosklerotického onemocnění tepen: 1 tableta denně. Dlouhodobá sekundární prevence u indikovaných nemocných s manifestním aterosklerotickým onemocněním tepen a samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích: 1–3 tablety denně. Tablety je lépe užívat po jídle a dostatečně zapíjet. Je možno je polknout celé nebo je rozkousat nebo je nechat rozpustit v ústech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 20, 50 a 100 tablet po 100 mg/50 mg. **Datum revize textu:** 27. 2. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



The importance of differentiating types of myxoma: a case report

Tri W. Soetisna^{a,b}, Lisca Namretta^a, Edward S. Tirta^a, M. Marliando S. P. Catur^a, Bagus Ronidipta^a, Amin Tjubandi^{a,b}

^a Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, National Cardiovascular Centre Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

^b Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 4. 2021

Accepted: 23. 5. 2021

Available online: 1. 12. 2021

Clíčová slova:

Klky na povrchu

Myxom

Nádor

Keywords:

Myxoma

Tumor

Villous surface

SOUHRN

Myxom je spojen s nespecifickými symptomy podobnými jiným srdečním onemocněním. Pozdní resekce myxomu zhoršuje další vývoj onemocnění, například rozvoj městnavého srdečního selhání, vznik arytmií, srdeční embolie, případně náhlé srdeční smrti. Diagnózu je nutno stanovit a chirurgickou excizi srdečních myxomů, zvláště těch s klky na povrchu, provést co nejdříve. Aby se zabránilo komplikacím, bylo nutno provést další diagnostické vyšetření umožňující definovat typy myxomů pro časné zahájení léčby. Popisujeme případ síňového myxomu, který byl diagnostikován a odstraněn dříve, než byl medián doby uváděné ve starší studii. Tento článek upozorňuje na význam časného stanovení diagnózy a definování typů myxomů.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Myxoma shows unspecific symptoms similar to other cardiac disorders. Late resection of myxoma will worsen output such as congestive heart failure, cardiac arrhythmia, and cardiac embolism, causing sudden death. Early diagnosis and surgical excision of cardiac myxomas, especially with the villous surface, must be done as soon as possible. Additional diagnostic examination was needed to define types of myxoma for earlier treatment to prevent complications. We present a case of atrial myxoma which was diagnosed and treated earlier than the median time reviewed by the previous study. This paper focuses on the importance of early diagnosis and defining types of myxoma.

Introduction

Left atrial myxomas usually show unspecific symptoms and similar to the other cardiac disorders. The symptoms may rapidly become severe and associated with heart failure. Laboratory findings are usually normal.¹ Electrocardiographic results associated with myxomas are not specific but may include arrhythmias and conduction disturbances. Atrial fibrillation, bundle branch block, and abnormal P waves occur typically.² Generalized cardiomegaly or typical chamber enlargement may be seen in the chest radiograph, particularly in the case of large myxomas that caused an obstruction. Transthoracic echocardiography (TTE) supplemented by transesophageal echocardiography (TEE) has become the most appropriate screening and diagnostic imaging modality for myxomas.^{2,3}

Case report

A 49-year-old Asian male was presented to the Emergency Department of National Cardiovascular Centre with shortness of breath within five days. The patient had no previous family history of tumours. The vital signs were good and stable. The patient's physical examination revealed that both lungs had bronchi with no wheezing and cardiovascular study revealed holosystolic murmur sound grade 3/6 at the apex. The abdomen was soft, non-tender, non-distended with normal bowel sounds in all four quadrants. The pulses were intact bilaterally in the upper and lower extremities with no edema.

The laboratory findings were as follows: WBC 8700 K/ μ L, Hb 12.1 g/dL, Hct 35.7 %, platelets 369.000 K/ μ L. Electrolyte panel findings were as follows: Na 130 mmol/L,

Address: Tri Wisesa Soetisna, M.D, MHA, PhD, Letjen. S. Parman, kav. 87 Jakarta 11420, Indonesia, e-mail: tricts2000@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2021.063

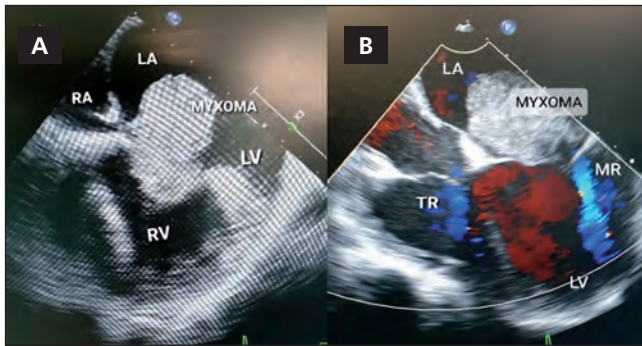


Fig. 1 – Transthoracic echocardiography in mid-oesophageal four-chamber view. (A) A large LA myxoma filling almost the whole LA and affecting the mitral valve. (B) A color Doppler is added.

K 4.4 mmol/L, chloride 89 mmol/L, Cr 0.8 mg/dl, glucose: 86 mg/dl. ECG showed sinus bradycardia. On TTE examination a large mass in the left atrium (3 cm × 7.5 cm) was found with 48% ejection fraction and moderate mitral regurgitation (Fig. 1).

This patient was diagnosed with left atrial myxoma with moderate mitral valve regurgitation and was decided to undergo an urgent surgery five days after diagnosis. A median sternotomy was performed. After the cardiopulmonary bypass machine (CPB) was run, a total bypass was carried out. Then an aortic cross-clamp was performed followed by antegrade cardioplegic administration. The right atrial transeptal approach was chosen because we assume the myxoma stalk was at the septum; hence the right atrium was opened, we continued with the incision for opening the interatrial septum. The position of the myxoma stalk was identified.

The base of myxoma stalk located in the cranial portion of the fossa ovalis 2.5 cm × 2.5 cm at the interatrial septum and extends into the cranial wall of the left atrium 3 cm × 2 cm. Myxoma that fills the left atrium and reaches the mitral valve leaflet could be removed completely. Removal of the base of the myxoma causes a defect on the left atrium roof in with a height of 4 cm and a base of 2 cm. Myxoma measures were 7.5 cm × 2.5 cm × 2 cm; the colour was greenish, gelatinous in consistency, mobile, with fine borders and villous surface; Fig. 2.

The mitral valve identification was then performed. It was found that there was anterior valve leaflet prolapse between P2 and P3 due to cord elongation and



Fig. 2 – A left atrial myxoma with a size of 7.5 cm × 2.5 cm × 2 cm.

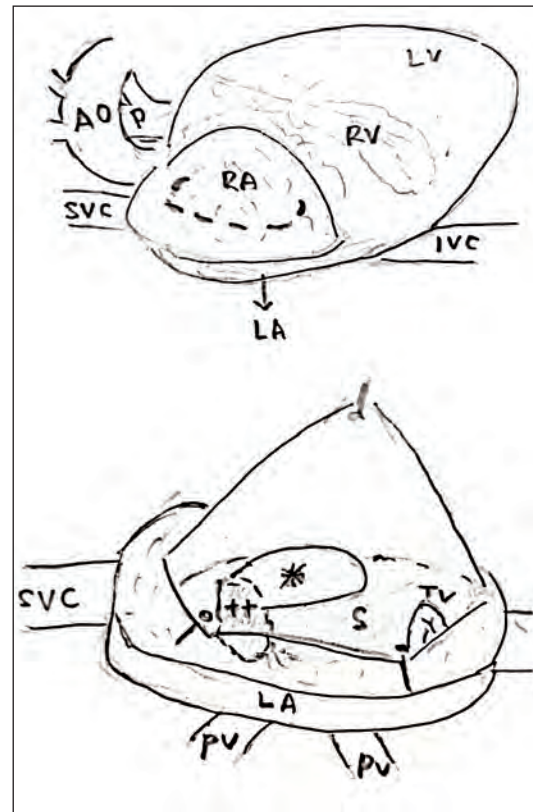


Fig. 3 – Intraoperative illustration. (A) Before incision of RA. (B) After incision of RA. – incision line; AO – aorta; IVC – inferior vena cava; LA – left atrium; LV – left ventricle; P – pulmonary artery; RA – right atrium; RV – right ventricle; SVC – superior vena cava.

mitral valve annulus dilatation. Foldingplasty was done between P2 and P3 followed by ring annuloplasty using mitral ring C-E Physio number 28 mm (Edwards Lifesciences) with a total of 16 stitches. The defect in the cranial left atrial that extends to the intersection of the left and right septal atrial wall with interatrial septum was closed by direct suturing. The interatrial septum defect was closed using a pericardial patch. Illustrations on surgical approach were described in Figure 3. Cardiopulmonary bypass was quickly discontinued without any problem. Then the surgery was done smoothly. Postoperative TEE showed no recurrence of the tumour, and the mitral valve that has been attached to the annular ring is functioning correctly.

Pathology examination shows the tumour type was myxoma tumour, and there is also a tumour tissue composed of oval nucleated stellate cells/spindles between the broad myxoid stroma. Hypocellular and hypercellular areas were seen; there's also foci of prolonged bleeding with hemosiderophages pigments, lymphocytes, and macrophages. Complete resection was achieved, and the patient has no symptoms of recurrence in six-month follow-up.

Discussion

As we know, shortness of breath has a very broad differential diagnosis, which can be caused by various cardiac aetiologies; ischemic heart disease, hypertensive

heart failure, cardiomyopathy, etc. Therefore, supporting examinations are needed in addition to a good history and physical examination.^{4,5} Our patient came to the emergency room complaining of shortness of breath. We found a mass suspected as myxoma in the left atrium on echocardiography in this patient. Mitral regurgitation also found and was probably due to a mass (myxoma) pressing on the annulus that causes dilation.

Cardiac myxoma is the most common form of tumour in heart and usually comes in many different symptoms. Most common symptoms mainly were dyspnoea, followed by constitutional symptoms, and embolic symptoms. A study by Cianciulli et al. stated that the median time since symptom onset until diagnosis was 14 weeks with median time from echocardiographic diagnosis to surgery being 12 days. A late resection of myxoma will worsen output such as congestive heart failure, cardiac arrhythmia, and cardiac embolism, causing sudden death. Surgical excision of cardiac myxomas, especially with villous surface, must be done as soon as possible after the diagnosis is established because of the high risk of valvular obstruction or systemic embolization.⁵ In our case, the patient was diagnosed with myxoma five days from symptom onset and underwent surgery five days after echocardiographic diagnosis. The early diagnosis was due our hospital's protocol to do TTE examination in patient with cardiac dyspnoea. Therefore, emergency department should be ready to do echocardiography and aware of myxoma triad, which includes embolic, obstructive phenomena, and constitutional symptoms.

Embolic symptoms, which could cause emergent condition, commonly occur in myxoma with villous surface. Myxoma's type could only be distinguished by either 3D transoesophageal echocardiography (3D TEE) or computed tomography (CT) scan. Although there is no study regarding specificity and sensitivity of both modalities in detecting types of myxoma.^{6,7} In our case, the patient underwent 2D echocardiography, which is a standard modality in diagnosing myxoma, but didn't undergo 3D TEE nor CT scan to differentiate the types of myxoma. This was due to economic causes and lack of awareness in the importance of differentiating types of myxoma. Nevertheless, we still recommend additional diagnostic examination to define types of myxoma for earlier treatment to prevent complication.

Myxoma requires early diagnosis and treatment to prevent sudden death, embolization, and systemic symp-

toms. Surgical approach could minimize recurrence of the tumour, and was stated to be safe and efficacious. The surgical approach for atrial myxomas should provide adequate exposure of the tumour that allow minimal manipulation for complete resection to achieve safe and efficacious procedure.⁴

Conclusion

Early diagnosis of myxoma, especially the villous type, should be made to prevent complication such as embolic event that could worsen output. Study to find specific modalities in differentiating myxoma type could be made for better outcome in myxoma cases.

Ethical statement

The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

Confidentiality of data

The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent

The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Davioli D, Muzzi L, Lucchese G, et al. Large Left Atrial Myxoma with Severe Mitral Regurgitation. *Tex Heart Inst J* 2006;33:51–53.
2. Kouchoukos N, Blackstone E, Hanley F, Kirklin J. *Cardiac Surgery*. 4th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2013:751–757.
3. Fisher J. Cardiac myxoma. *Cardiovasc Rev Reports* 1983;4:1195–1199.
4. Garatti A, Nano G, Canziani A, et al. Surgical Excision of Cardiac Myxomas: Twenty Years Experience at a Single Institution. *Ann Thorac Surg* 2012;93:825–831.
5. Cianciulli T, Cozzarin A, Soumoulou J, et al. Twenty Years of Clinical Experience with Cardiac Myxomas: Diagnosis, Treatment, and Follow Up. *J Cardiovasc Imaging* 2019;27:37–47.
6. Scheffel H, Baumueeller S, Stolzmann P, et al. Atrial Myxomas and Thrombi: Comparison of Imaging Features on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:639–645.
7. Aydın C, Taşal A, Ay Y, et al. A giant right atrial villous myxoma with simultaneous pulmonary embolism. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:206–208.

PRO SRDCE JAKO ZE ŽELEZA

SCREENING, DIAGNOSTIKA, PŘÍPADNĚ I.V. LÉČBA DEFICITU ŽELEZA MÁ BÝT SOUČÁSTÍ MANAGEMENTU SRDEČNÍHO SELHÁNÍ (HF)^(1,2)

FERINJECT®

(CARBOXYMALTOSUM FERRICUM, FCM) JE JEDINÉ I.V. ŽELEZO V DOPORUČENÍCH ESC PRO SRDEČNÍ SELHÁNÍ Z ROKU 2021^(1,2)



- zmírňuje symptomy srdečního selhání, zlepšuje cvičební kapacitu a kvalitu života^(1,2)
- přispívá ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení příznaků HF⁽¹⁻³⁾
- efektivně a rychle doplňuje tělní zásoby železa
Již po 4 týdnech terapie mohou být patrné pozitivní účinky^(4,5)
- umožňuje rychlé podání železa
Za pouhých 15 minut lze podat až 1000 mg železa jako FCM^(4,6)
- je dobře tolerován a má příznivý bezpečnostní profil⁽³⁻⁷⁾

* u všech pacientů s HF

▼ Zkrácená informace o léčivém přípravku Ferinject (carboxymaltosum ferricum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** Ferinject 50 mg železa/ml injekční/infuze roztok. **Kvantitativní a kvalitativní složení:** jeden ml roztoku obsahuje 50 mg železa jako carboxymaltosum ferricum. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje 500 mg železa jako carboxymaltosum ferricum. **Terapeutické indikace:** Ferinject je indikován k léčbě deficitu železa, pokud: - jsou perorální přípravky neúčinné; - nemohou být perorální přípravky používány; - existuje klinická potřeba rychlého příjmu železa. Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě laboratorních vyšetření. **Dávkování a způsob podání:** u pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersenzitivity během každého podání přípravku Ferinject a následně po něm. Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. **Dávkování:** přípravku Ferinject vyžaduje následující kroky: [1] stanovení individuální potřeby železa, [2] výpočet a podání dávky železa a [3] vyhodnocení po doplnění železa. **Krok 1** Stanovení potřeby železa: Individuální potřeba doplnění železa pomocí přípravku Ferinject se stanovuje na základě tělesné hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu (Hb). Stanovení potřeby železa viz SmPC. **Krok 2** výpočet a podávání maximálních jednotlivých dávek železa: Při podávání příslušných dávek přípravku Ferinject na základě výše stanovené potřeby železa je nutné vzít v úvahu následující: Při jednom podání přípravku Ferinject by dávka neměla být vyšší než: -15 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní injekce) nebo 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní infuze); -1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject). Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject) za týden. **Krok 3** Vyhodnocení po doplnění železa: Vyhodnocení by měl lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu by měla být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferinject, aby byl dostatek času na erytropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutné pokračovat v doplnění železa, je nutné potřebu železa znovu spočítat pomocí tabulky v SmPC. **Způsob podání:** přípravek Ferinject musí být podáván pouze intravenózní cestou: injekcí, nebo infuzí, nebo během hemodialýzy nejdříve přímo do žilní větve dialyzátoru. Ferinject nesmí být podán subkutánně nebo intramuskulárně. Intravenózní injekce: Ferinject lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěného roztoku. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Rychlost podávání viz SmPC. Intravenózní infuze: Přípravek Ferinject lze podávat intravenózní infuzí. V takovém případě musí být zředěn. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Pro infuze je přípravek Ferinject nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/v) roztokem chloridu sodného (viz SmPC). Poznámka: Kvůli stabilitě neředěte přípravek Ferinject na nižší koncentraci než 2 mg železa/ml (nezahnujte objem roztoku carboxymaltosum ferricum). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v SmPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** - hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravek Ferinject nebo na kteroukoli pomocnou látku; - známá závažná hypersenzitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa; - anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie; - prokázaný nadbytek železa nebo poruchy využití železa. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypersenzitivní reakce:** přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu). U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší. Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida). Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vyhodnocení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplnková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zásahy včetně chirurgických. Pacienti je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají zhoršení či únavu s bolestmi svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železem komplexem

carboxymaltózy. **Porucha funkce jater nebo ledvin:** u pacientů s poruchou jater by mělo být parenterální železo podáváno pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu. Od parenterálního podání železa bychom měli upustit u pacientů s takovou poruchou jater, kde předpokládáme železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny železa, aby se zabránilo předávkování železem. K dispozici nejsou žádné bezpečnostní údaje o jednorázovém podání více než 200 mg železa pacientům s chronickým onemocněním ledvin a závislým na hemodialýze. **Infekce:** parenterální železo musí být používáno obezřetně v případě akutní nebo chronické infekce, astmatu, ekzému nebo atopických alergií. U pacientů s probíhající bakteriemií se doporučuje léčbu přípravkem Ferinject ukončit. Proto je u pacientů s chronickou infekcí nutné provést posouzení přínosu a rizika a vzít přitom v úvahu potlačení tvorby červených krvinek. **Extravazace:** při podávání přípravku Ferinject je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se paravenózního úniku. Paravenózní únik přípravku Ferinject v místě podání může vést k podráždění kůže a možnému dlouhodobému hnědému zbarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferinject okamžitě ukončeno. **Pomocné látky:** jeden ml neředěného přípravku Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku. To musí být vzato v úvahu u pacientů, kteří dodržují dietu s omezeným příjmem sodíku. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Ferinject dětem nebylo dosud hodnoceno, není doporučeno podávat přípravek dětem do 14 let. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** při souběžném podávání s parenterálními přípravky obsahujícími železo je absorpce orálně podávaného železa snížena. Pokud je to nutné, mělo by být perorální podávání železa zahájeno nejdříve 5 dní po posledním podání přípravku Ferinject. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** údaje o podání přípravku Ferinject těhotným ženám jsou omezené. Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Deficit železa v prvním trimestru těhotenství lze v řadě případů léčit perorálním podáváním. Léčba přípravkem Ferinject smí být použita během druhého a třetího trimestru, pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod. Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersenzitivní reakce u matky. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat. Na základě dat ze studií na zvířatech lze předpokládat, že železo uvolněné z přípravku Ferinject může přestoupit placentační bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj skeletu plodu. **Kojení:** klinické studie ukázaly, že přestup železa z přípravku Ferinject do mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených dat získaných od kojících žen je nepravděpodobné, že Ferinject představuje riziko pro kojené dítě. **Fertilita:** údaje o vlivu přípravku Ferinject na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku Ferinject dětem nemělo na fertilitu vliv. **Nežádoucí účinky:** uvedeny jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku nahlášené v průběhu klinických studií, při kterých byl přípravek Ferinject podán $> 8\,000$ subjektům, a také ty, které byly hlášeny v rámci postmarketingového sledování. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nevolnost (vyskytuje se u 2,9 % subjektů), následuje reakce v místě injekce/infuze, hypofosfatemie, bolest hlavy, zrudnutí, závrat a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné. Nejzávažnější nežádoucím účinkem je anafylaktoidní/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): hypofosfatemie, bolest hlavy, závrat, zrudnutí, hypertenze, nevolnost, reakce v místě injekce/infuze. Méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypersenzitivita, parestezie, dysgeuzie, tachykardie, hypotenze, dyspnoe, zvracení, dyspepsie, bolest břicha, zácpa, průjem, svědění, kopřivka, erytém, vyrážka, bolest svalů, bolest zad, bolest kloubů, bolest v končetině, svalové křeče, pyrexie, únavo, bolest na hrudi, periferní edém, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferazy, aspartátaminotransferazy, gama-glyutamyltransferazy a laktátdehydrogenazy v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$): anafylaktoidní/anafylaktická reakce, úzkost, flebitida, syndrom, bronchospasmus, nadýmání, zrudnutí, edém, bledost, vzdálená zmlázna zbarvení kůže, malátnost, chřipce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dnů). Není známo: ztráta vědomí, Kounisův syndrom, edém obličeje, hypofosfatemická osteomalacie. **Zvláštní opatření pro uchování:** uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, France. **Registrační číslo:** 12/747/07-C. **Datum revize:** 06/2021. **ÚŘENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** SwiXX Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): <https://www.sukl.cz>. Nežádoucí účinky můžete o přípravku sdělit na ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě SwiXX Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swiXXbiopharma.com

Literatura:

- McDonagh T, Metra M et al. Eur Heart J 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- McDonagh T et al. Eur J Heart Fail 2018;20(12):1664–72.
- Ponikowski P et al. Eur Heart J 2015;36(11):657–68.
- Ponikowski P et al. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Droz M et al. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17(3):183–201.
- Anker SD et al. Eur J Heart Fail 2018;20:125–33.
- Ferinject Souhrn údajů o přípravku, 6/2021

VIFOR PHARMA

SWIXX Biopharma s.r.o.
Hyberská 1034/5,
110 00 Praha 1

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All

Karboxymaltóza železa – slibná molekula v léčbě deficitu železa u pacientů se srdečním selháním

(Ferric carboxymaltose – a promising molecule in the treatment of iron deficiency in patients with heart failure)

Mária Bakošová^{a,b}, Jan Krejčí^{a,b}, Lenka Špinarová^{a,b}

^a I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 12. 2021

Přijat: 4. 12. 2021

Dostupný online: 6. 12. 2021

Klíčová slova:

Anémie

Deficit železa

Ferritin

Karboxymaltóza železa

Saturace transferinu

Srdeční selhání

Keywords:

Anemia

Ferric carboxymaltose

Ferritin

Heart failure

Iron deficiency

Transferrin saturation

SOUHRN

Autoři shrnují nové poznatky v problematice deficitu železa u pacientů se srdečním selháním nedávno reflektované v nových guidelines pro léčbu srdečního selhání. Vedle rekapitulace dřívější evidence se věnují výsledkům studie AFFIRM-HF, které rozšířily indikaci karboxymaltózy železa i pro nemocné po akutní dekompenzaci srdečního selhání. Bylo prokázáno, že po intravenózní suplementaci železa dochází ke zlepšení symptomů, výkonnosti a snížení počtu hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání. Text je doplněn kazuistikou popisující případ 60leté pacientky se srdečním selháním ischemické etiologie, u které byl při zhoršení stavu zjištěn deficit železa a po intravenózním podání karboxymaltózy železa došlo k výraznému zlepšení symptomatologie. Kazuistika je doplněna přehledem vlastních zkušeností při sledování a léčbě deficience železa u pacientů se srdečním selháním.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

The authors summarize the new findings on iron deficiency in patients with heart failure recently reflected in the new guidelines for the management of the heart failure. In addition to recapitulating previous evidence, they discuss the results of the AFFIRM-HF trial, which extended the indication of ferric carboxymaltose to patients after acute decompensation of heart failure. It has been shown that after intravenous iron supplementation there is an improvement in symptoms, performance and a reduction in hospital admissions for heart failure decompensation. The text is supplemented by a case report describing the case of a 60-year-old female patient with heart failure of ischemic etiology who was found to be iron deficient when her condition worsened, and there was a significant improvement in symptomatology after intravenous administration of ferric carboxymaltose. The case report is followed by a review of our own experience in monitoring and treating iron deficiency in patients with heart failure.

Úvod

Deficit železa a anémie je častou komorbiditou u pacientů se srdečním selháním, která se může vyskytovat až u poloviny nemocných se srdečním selháním. Tyto stavy jsou spojeny se sníženou výkonností, častými hospitalizacemi pro dekompenzaci srdečního selhání a vysokou mortality

tou z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitou.^{1,2} Deficit železa se nemusí vždy manifestovat anémií, ale může být často přítomný i u jedinců s normální hodnotou hemoglobinu. Podle mezinárodních dat trpí anémií způsobenou nedostatkem železa téměř 1,2 miliardy lidí. U téměř dvojnásobku jedinců může být přítomna deficience železa, aniž by měli přítomnou anémii.^{3,4}

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.137

Deficit železa je spojen se sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval.⁵ Železo je kromě tvorby hemoglobinu zapojeno v řadě procesů energetického metabolismu. Tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které z naprosto dominantní části podléhá recyklaci a pouze malá část je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 %. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na ferritin. Metabolismus železa v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa prostřednictvím transmembránového proteinu ferroportinu, přičemž syntéza hepcidinu je stimulována nadbytkem železa.^{6–8}

Deficit železa u pacientů s chronickým srdečním selháním vzniká v důsledku omezené interní recyklace nebo při sníženém přísunu železa. U srdečního selhání bývá často přítomné nechutenství a také dochází ke zhoršenému vstřebávání železa, což deficit železa dále prohlubuje. Na ztrátách železa se mohou spolupodílet okultní krevní ztráty, které jsou potencovány antikoagulační a zvláště pak intenzivní protidestičkovou terapií, která je podávána narůstajícímu počtu pacientů s kardiovaskulárními chorobami.⁹

U pacientů se srdečním selháním byl na podkladě dříve provedených studií deficit železa definován buď jako přítomnost koncentrace ferritinu v séru < 100 ng/ml, nebo 100–299 ng/ml, pokud je saturace transferinu (T-sat) < 20 %.^{10–12}

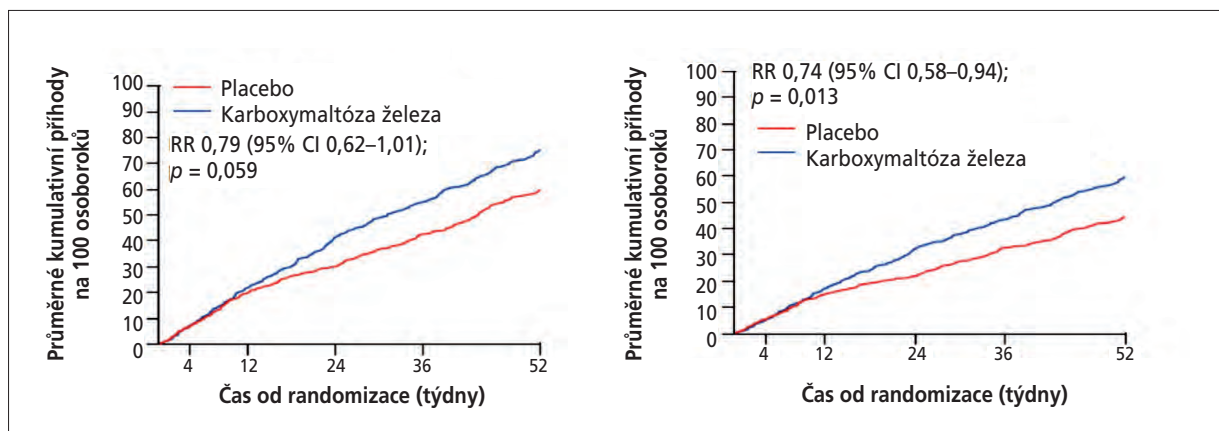
Již v doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2016 bylo na podkladě studií FAIR-HF a CONFIRM-HF uvedeno, že u nemocných s výše uvedenými hodnotami ferritinu či saturace transferinu by podání karboxymaltózy železa mělo být zváženo k omezení symptomů, zlepšení výkonnosti a kvality života ve třídě doporučení IIa.¹³ Nové guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 navíc jasně doporučují u všech nemocných se srdečním selháním pátrat po přítomnosti deficiencie železa.¹⁴ Dřívější doporučení byla rozšířena o poznatky reflektující výsledky studie AFFIRM-AHF, která byla zaměřena na nemocné po akutní dekompenzaci srdečního selhání

s přítomnou deficiencí železa. Šlo o paralelní randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, do které bylo randomizováno 1 132 nemocných ve věku 18 let a starších, kteří byli hospitalizováni pro akutní srdeční selhání (byly přítomné známky akutního srdečního selhání a zvýšené hodnoty natriuretického peptidu), kteří dostali alespoň 40 mg furosemidu intravenózně (nebo jeho ekvivalent) a měli ejekční frakci levé komory < 50 %. Pacienti zařazení do studie měli deficienci železa definovanou sérovou koncentrací ferritinu < 100 ng/ml anebo 100–299 ng/ml se saturací transferinu < 20 %.¹⁵

Cílem studie bylo porovnat efekt intravenózního podání karboxymaltózy železa (FCM) ve srovnání s placebem. Délka sledování byla 52 týdnů, primární složený cílový ukazatel studie byl definován jako celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Výsledky studie potvrdily, že přidání FCM ke standardní léčbě srdečního selhání přineslo statisticky významný benefit vyjádřený 21% redukcí rizika výskytu primárního cílového ukazatele. Tento výsledek byl dosažen zejména díky 26% redukcí rizika hospitalizací pro srdeční selhání, zatímco rozdíl v mortalitě z kardiovaskulární příčiny statisticky významný nebyl (13,8 % ve skupině léčené FCM vs. 14,2 % v placebové větvi) (obr. 1).

Případová studie

Naše kazuistika popisuje případ 60leté pacientky, která je na našem pracovišti dlouhodobě sledována se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční. V jejích 40 letech u ní došlo k infarktu myokardu přední stěny pravděpodobně kardioembolizační etiologie při pozitivitě lupus antikoagulans a současně podávané hormonální antikoncepci. Echokardiograficky byla patrná těžká dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 30 %, akineze přední stěny, mezikomorového septa a hrotu. Následně se vyvinulo srdeční selhání se snížením tolerance zátěže a objevením se dušnosti po fyzické zátěži (hodnoceno ve třídě II–III), později se přidaly synkopální stavy, které měly vazodepresorickou neurokardiogenní etiologii.



Obr. 1 – Výstupy studie AFFIRM-AHF. (A) Primární výsledný ukazatel: Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání a celková mortalita z kardiovaskulárních příčin. (B) Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání. Upraveno podle ¹⁰.

V roce 2008, tj. sedm let po první příhodě, došlo přes zavedenou antikoagulační léčbu k recidivě infarktu myokardu, tentokrát infarktu myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) dolní stěny při uzávěru gracilní periferie arteria coronaria dextra (ACD), přičemž ramus interventricularis anterior (RIA) a ramus circumflexus (RC) byly hladkostěnné. Přechodně došlo k progresi srdečního selhání s poklesem ejekční frakce levé komory na 20 %. U pacientky bylo v té době zvažováno zařazení na čekací listinu pro srdeční transplantaci, vzhledem ke stabilizaci stavu a zdrženlivému postoji nemocné byla nakonec zvolena konvenční léčba srdečního selhání. V té době již souhlasila s původně odmítnutou implantací implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) z primárně preventivní indikace, která byla následně provedena. Při spiroergometrii byla tehdy naměřena vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO_2) 13,6 ml/kg/min, což potvrzovalo subjektivně reportované výrazné funkční omezení. V průběhu dalšího roku se stav subjektivně upravil, mírně se zlepšila i ejekční frakce levé komory na 30–35 %, po optimalizaci léčby došlo i ke zlepšení výsledku spiroergometrického vyšetření na peak VO_2 16,2 ml/kg/min. Klinický stav byl stabilizovaný a pacientka byla nadále ambulantně sledována bez nutnosti hospitalizace pro další dekompenzaci srdečního selhání či koronární příhodu.

Pacientka nás však v létě roku 2021 roku kontaktuje pro zhoršení obtíží charakteru progresu dušnosti do pokročilé třídy NYHA III, dále zvýraznění nevykonnosti a únavnosti. Současně uvádí také oprese na hrudi. Je tedy pozvána k časně hospitalizaci s komplexním přezkoumáním.

Koronarografický nález je příznivý – přetrvává nález hladkostěnné RIA, RC i ramus marginalis sinister (RMS); oproti roku 2008 došlo k rekanalizaci periferie ACD, která je jinak bez stenóz. Echokardiograficky ejekční frakce mírně dilatované levé komory zůstává kolem 30 %, přetrvávají dříve popisované poruchy kinetiky na mezikomorové přepážce (IVS), hrotu a apikálních segmentů přední, spodní a zadní stěny. Pravá komora není dilatovaná, je bez poruchy kontraktility. Laboratorně i klinicky bez známek městnání, hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) je příznivá (216 ng/l). Pacientce byla provedena pravostranná katetrizace, výsledek bez nálezů klidové plicní hypertenze s redukováným minutovým srdečním výdejem – střední tlak v plicnici 17 mm Hg, tlak v zaklínění 13 mm Hg, minutový srdeční výdej 3,5 l/min, plicní cévní rezistence 1,2 Woodových jednotek.

Pacientce byly v rámci zavedeného screeningu odebrány parametry metabolismu železa. Koncentrace železa v séru byla 15,6 $\mu\text{mol/l}$ a saturace transferinu (T-sat) 22 %. Hodnota ferritinu byla 45,7 $\mu\text{mol/l}$ a hemoglobinu 132 g/l. Vzhledem k snížené hodnotě ferritinu a hraniční saturaci transferinu byla dle indikačních kritérií pacientce intravenózně podána FCM s dávkováním dle hmotnosti a hodnoty hemoglobinu (vypočtená dávka 1 000 mg i.v.). Pacientku jsme propustili do ambulantní péče ve stabilním stavu a s doporučením prozatím nadále pokračovat v konzervativní léčbě srdečního selhání.

Za tři měsíce jsme pacientku pozvali k ambulantní kontrole spolu s kontrolou laboratorních nálezů. Subjektivně udávala od doby podání karboxymaltózy železa výrazné

zlepšení symptomů – byla mnohem méně unavená, mohla se více věnovat běžným činnostem a práci, zmírnila se i dušnost a oprese na hrudi zcela vymizely.

Kontrolní odběry za tři měsíce byly výrazně zlepšené; saturace transferinu 39 % a hodnota ferritinu 205,6 $\mu\text{mol/l}$. U pacientky tedy v té chvíli nebylo indikováno opakované podání karboxymaltózy železa, přetrvával příznivý účinek jednorázové aplikace FCM. V plánu je další kontrola parametrů metabolismu železa a klinického stavu pacientky, dle výsledků pak bude zvážena případná aplikace další dávky FCM a další terapeutické kroky.

Diskuse

Na naší klinice přibližně od roku 2018 pravidelně monitorujeme parametry metabolismu železa bez ohledu na přítomnost anémie u pacientů se srdečním selháním, a to jak u dlouhodobě stabilizovaných, tak zejména u pacientů na čekací listině k transplantaci srdce či před implantací levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD). Podání FCM je dle guidelines indikováno u pacientů s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory < 45 %, kteří mají sérovou koncentraci ferritinu < 100 ng/ml anebo 100–299 ng/ml spolu se saturací transferinu < 20 %. Od května do srpna roku 2021 byl na naší klinice vyšetřen metabolismus železa u 62 pacientů s ejekční frakcí levé komory < 45 %. Indikační kritéria podání FCM by naplnilo 29 nemocných (47 %). Nicméně pouze čtyřem z nich byla v tomto období FCM podána, a to převážně z logistických důvodů a kvůli komplikacím s preskripcí.

Celkově byla od roku 2018 na naší klinice FCM podána patnácti pacientům se srdečním selháním a deficiencí železa, přičemž jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky a u drtivé většiny nemocných jsme pozorovali zřetelné zlepšení symptomů, což vedlo k subjektivně vnímanému výraznému zlepšení kvality života. Vzhledem k malému počtu nemocných prozatím nelze spolehlivě zhodnotit vliv této léčby na počet nutných rehospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání.

Závěr

Lze tedy shrnout, že nejen dle literárních zdrojů, ale i dle našich zatím nevelkých a spíše krátkodobých zkušeností se karboxymaltóza železa jeví jako další zajímavý, bezpečný a efektivní doplněk našeho terapeutického armamentária léčby srdečního selhání. Při pravidelném monitoringu metabolismu železa v duchu současných guidelines bude nepochybně narůstat počet indikovaných nemocných, což vytváří předpoklad pro častější využití FCM v léčbě nemocných se symptomatickým srdečním selháním.

Financování

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové trendy v diagnostice a terapii kardiomyopatií“ číslo MUNI/A/1685/2020 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2021.

Literatura

1. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* 2018;138:80–98.
2. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257–1266.
3. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615–624.
4. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133:30–39.
5. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522–530.
6. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783–788.
7. Nemeth E, Ganz T. The Role of Hpcidin in Iron Metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78–86.
8. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hpcidin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–2093.
9. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* 2019;40:3616–3625.
10. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241–1251.
11. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664–1672.
12. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068–1078.
13. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e530–e568.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
15. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial, *Lancet* 2020;396:1895–1904.

Dilated right cardiac chamber delusion solved by cardiovascular magnetic resonance

Catarina Costa^a, Ricardo Pinto^a, Teresa Pinho^b, André Carvalho^c,
Cristina Cruz^a, António Madureira^d, Filipe Macedo^b

^a Department of Cardiology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^b Department of Cardiology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; University of Porto, Faculty of Medicine, Porto, Portugal

^c Radiology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

^d Radiology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; University of Porto, Faculty of Medicine, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 18. 1. 2021

Revised: 7. 3. 2021

Accepted: 8. 3. 2021

Available online: 1. 12. 2021

A previously healthy 59-year-old woman complained of palpitations and breathlessness. Two relatives had sudden cardiac death, including a sibling with dilated cardiomyopathy. Her electrocardiogram showed sinus rhythm and incomplete right bundle branch block. Transthoracic echocardiography (TEE) revealed a dilated right ventricle (RV) with normal systolic function and moderate tricuspid regurgitation (estimated pulmonary artery systolic pressure 45 mmHg); no other alterations were found.

Suspicion of arrhythmogenic RV cardiomyopathy (ARVC) was raised and a cardiovascular magnetic reso-

nance (CMR) was performed. Steady-state free precession CINE images confirmed a dilated RV (indexed end-diastolic volume 159 ml/m²), with no regional akinesia or dyskinesia (Fig. 1A and 1B). No focal myocardial fibrosis was detected (Fig. 1C). Phase contrast sequences acquired at the aortic root and pulmonary trunk uncovered a significant left-to-right cardiac shunt ($Q_p / Q_s = 2$). CINE sequences directed to the inter-auricular septum revealed an ostium secundum atrial septal defect (ASD), measuring approximately 13 – 11 mm with a shunt of 39 ml (Fig. 2). MR-angiography identified partial anomalous pulmonary venous connec-



Fig. 1 – CINE imaging in short-axis (A) and horizontal long-axis (B) end-diastolic image frames. Severe dilation of the RV is noted (256 ml; 159 ml/m²) without regional akinesia or dyskinesia or systolic dysfunction (EF: 62%). Late gadolinium enhancement PSIR imaging (C) shows no evidence of myocardial fibrosis. EF – ejection fraction; PSIR – phase-sensitive inversion recovery; RV – right ventricle.

Address: Catarina Costa, MD, MS, Department of Cardiology, Centro Hospitalar São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal, e-mail: catarinamarcosta@gmail.com

© 2021, ČKS.

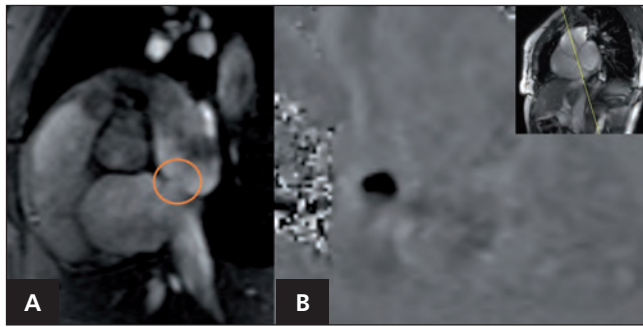


Fig. 2 – CINE imaging in sagittal oblique axis (A) showing an ostium secundum ASD (circle). Through-plane PC-MRI imaging demonstrates significant flow through the ASD. ASD – atrial septal defect; PC-MRI – phase-contrast magnetic resonance imaging.

ital heart disease with left-to-right shunting.¹ When first line echocardiography is equivocal or inconclusive, CMR can provide additional information.² In this particular patient, suggestive findings of anomalous drainage, such as dilated superior vena cava and fewer than four pulmonary veins connecting to the left atrium, were inconspicuous. Moreover, ASD – the most typical finding associated with PAPVC – was also unrecognized.

This clinical case highlights CMR use in the study of dilated right cardiac chambers, and the relevance of a systematic evaluation of Qp/Qs.

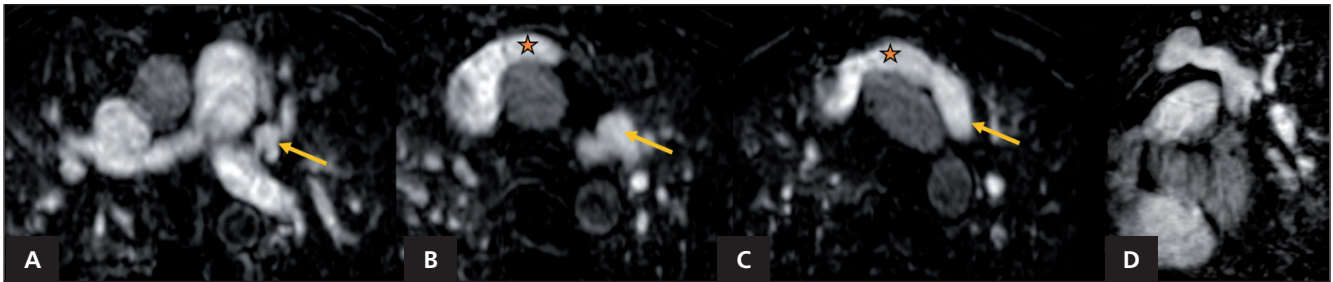


Fig. 3 – MR-angiography imaging in the axial plane (A–C) shows abnormal communication of the left superior pulmonary vein (arrows) to the left brachiocephalic vein (asterisk). Sagittal-oblique MPR (D) showing the partial anomalous pulmonary venous return. MPR – multiplanar reformation.

tion (PAPVC) of the superior left pulmonary vein draining in the left brachiocephalic vein (Fig. 3).

Right chambers dilatation is a common manifestation in several pathologies, namely ARVC and congen-

References

1. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousse F, et al. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:784–804.
2. Towbin J, McKenna W, Abrams D, et al. HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:E301–E372.
3. Liu T, Pursnani A, Sharma U, et al. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:47.

Extensive calcification of the interventricular septum with caseous cavity deriving from stenotic aortic valve

Branislav Bezák^a, Panagiotis Artemiou^a, Juraj Grebáč^b, Dávid Kocan^b, Michal Hulman^a

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

^b Department of Radiology, National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava, Slovakia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 27. 4. 2021

Revised: 24. 5. 2021

Accepted: 25. 5. 2021

Available online: 1. 12. 2021

Klíčová slova:

Bikuspidální aortální chlopeň

Kalcifikace interventrikulárního septa

Stenóza aortální chlopně

Výpočetní tomografie

Keywords:

Aortic valve stenosis

Bicuspid aortic valve

Computed tomography

Interventricular septum calcification

34-year-old patient, in a follow-up since childhood for bicuspid aortic valve was referred to our department due to severe symptomatic aortic valve stenosis. Electrocardiography was normal. Transthoracic and transesophageal echocardiography with a 3D option showed a heavily calcified aortic valve with severe stenosis. The calcifications extended towards the left ventricular outflow tract and interventricular septum, forming a 12 mm prominence below the aortic valve without any subvalvular stenosis (Fig. 1A).

Computed tomography (CT) scan of the thoracic aorta revealed extensive coarse calcifications in the aortic valve extending into the left ventricular outflow tract and into the basal and middle parts of the interventricular septum. The appearance of the calcifications in the mid septal segment was suggestive of a caseous etiology which is rather unusual in this location. Due to the reason that the caseous calcification was resembling a cavity opacified with the contrast agent, an unenhanced CT scan (Fig. 1B) was performed where the diagnosis of the caseous calcification was confirmed.

This highly uncommon form of calcification can also occur in younger patients.¹

The patient underwent a successful aortic valve replacement procedure. An informed consent and institutional review board permission were obtained to present this image.

Conflict of interest and funding

The authors declare no funding and no conflict of interest.

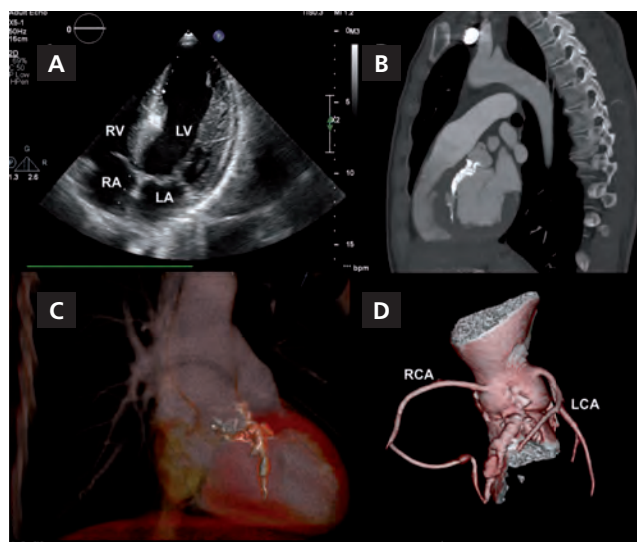


Fig. 1 – (A) Transthoracic echocardiography. (B) CTA of the aorta. (C) 3D VRT showing the distribution of the calcifications in the aortic valve and the interventricular septum. (D) VRT showing the relation to the coronary arteries. CTA – computed tomography angiography; LA – left atrium; LCA – left coronary artery; LV – left ventricle; RA – right atrium; RCA – right coronary artery; RV – right ventricle; VRT – volume rendering technique.

References

1. Tomaszuk-Kazberuk A, Lukasiewicz A, Sobkowicz B, Musiał WJ. Giant calcifications in the interventricular septum deriving from the aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:365.

Address: MUDr. Panagiotis Artemiou, PhD., Clinic of Cardiac Surgery Medical Faculty of the Comenius University, National Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovakia, e-mail: panayiotisartemiou@yahoo.com

© 2021, ČKS.

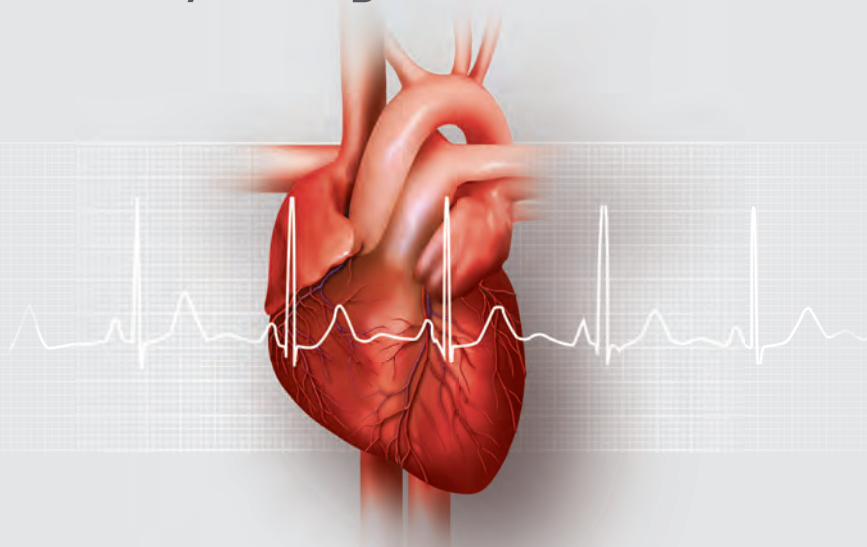
DOI: 10.33678/cor.2021.065

Please cite this article as: Bezák B, Artemiou P, Grebáč J, et al. Extensive calcification of the interventricular septum with caseous cavity deriving from stenotic aortic valve. *Cor Vasa* 2021;63:743.

PROPANORM®



injekční / infuzní roztok 35 mg / 10 ml
potahované tablety 150 mg
potahované tablety 300 mg



- **obnova sinusového rytmu při fibrilaci síní ***
- **prevence recidiv fibrilace síní ***
- **udržení sinusového rytmu ***

PROPAFENON je vzhledem k příznivému poměru účinnosti a bezpečnosti lékem volby v léčbě poruch rytmu u nemocných bez strukturálního srdečního onemocnění.

Zkrácené informace o léčivých přípravcích **Propanorm 150 mg potahované tablety, Propanorm 300 mg potahované tablety, Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok**

Složení: Propafenon hydrochlorid 150 mg nebo 300 mg v 1 potahované tabletě. Propafenon hydrochlorid 3,5 mg v 1 ml injekčního/infuzního roztoku. **Indikace:** Symptomatické stavy tachykardiální supraventrikulární srdeční arytmie vyžadující léčbu, tj. tachykardie AV spojení, supraventrikulární tachykardie u WPW syndromu nebo paroxysmální atrální fibrilace. Závažná symptomatická ventrikulární tachyarytmie, je-li považována lékařem za stav ohrožující život. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na propafenon nebo na kteroukoli pomocnou látku, Brugada syndrom v anamnéze, významné strukturální onemocnění myokardu (infarkt myokardu během posledních 3 měsíců, nekontrolované městnavé srdeční selhání, kde výdej levé srdeční komory je nižší než 35 %, kardiogenní šok, kromě šoku vyvolaného arytmií, těžká symptomatická bradykardie, syndrom chorého sinu, sinoatriální blokáda, AV blok II. a vyššího stupně, raménková nebo intraventrikulární blokáda při nepřítomnosti kardiostimulátoru, těžká hypotenze), manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku), těžká obstrukční plicní nemoc, myasthenia gravis, souběžná léčba ritonavirem. Propafenon se smí v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod. Kojičím matkám je nutno podávat s opatrností. **Nežádoucí účinky:** Bradykardie, tachykardie, atrální flutter, palpitace, poruchy vedení vzruchu, AV nebo raménková blokáda, hypotenze, bolest na hrudi, nauzea až zvracení, sucho v ústech, průjem, zácpa, bolest břicha, únava, abnormální funkce jater, úzkost, poruchy spánku, závrať, mdloby, bolesti hlavy, poruchy chuti, rozmazané vidění, dyspnoe, astenie, pyrexie. **Interakce:** Při současném podávání propafenu s metoprololem, warfarinem, cyklosporinem, theofylinem a digoxinem dochází ke zvýšení plazmatických hladin těchto léčiv. K významnému zesílení účinku propafenu dochází při kombinaci s lokálními anestetiky (anestezie ve stomatologii). Při kombinaci s betablokatory a tricyklickými antidepresivy může dojít k zesílení antiarytmického působení propafenu. Rifampicin a fenobarbital účinky propafenu snižují. Kombinace amiodaronu s propafenonem zvyšuje riziko proarytmických abnormalit. Hladinu propafenu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin, chinidin, erythromycin a grapefruitová šťáva. **Upozornění:** Indikace a dávkování je třeba zvláště pečlivě stanovit u nemocných se zavedeným kardiostimulátorem. Nemocné s dlouhodobou terapií antikoagulancii je třeba sledovat klinicky i laboratorně. **Dávkování a způsob podání:** Přísně individuální. **Tablety:** Pro fázi titrace dávek a pro udržovací léčbu pacientů s hmotností cca 70 kg se doporučuje denní dávka 450–600 mg propafenon-hydrochloridu rozdělená do 2–3 jednotlivých dávek denně. Příležitostně může být nutné zvýšení denní dávky na 900 mg. Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby. Pokud u pacientů dojde k významnému rozšíření komplexu QRS nebo ke vzniku AV bloku II. a III. stupně, je třeba zvážit snížení dávky. Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly krevního tlaku (ve fázi titrace dávky). U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčivé látky v organizmu i při podávání běžných terapeutických dávek. Tablety se mají polykat vcelku bez rozkousání, po jídle a mají se zapít trochou tekutiny. **Injekční/infuzní roztok:** Dávkování je individuální na základě monitorování EKG a krevního tlaku. Při zhoršení jednotlivých parametrů, např. prodloužení komplexu QRS, resp. QT intervalu o více než 25 % nebo PR intervalu o více než 50 %, resp. prodloužení QT intervalu na více než 500 ms nebo při zvýšení incidence nebo stupně poruch rytmu se má léčba přehodnotit. V případě podávání infuze je nutná důkladná kontrola EKG (komplex QRS, interval PR a QTc) i oběhových parametrů. Jednotlivá dávka je 1–2 mg/kg. Požadovaného účinku je často dosaženo podáním dávky 0,5 mg/kg. Intravenózní injekce musí být aplikována pomalu po dobu 3–5 minut, interval mezi jednotlivými injekcemi nesmí být kratší než 90–120 minut. Dojde-li k rozšíření komplexu QRS nebo na změně srdeční frekvence závislému prodloužení intervalu QT o více než 20 %, musí se injekční podávání přípravku okamžitě přerušit. **Krátkodobá infuze:** v trvání 1–3 hodin činí dávkování 0,5–1 mg/min. **Pomalá intravenózní infuze:** nejvyšší denní dávka by měla být 560 mg (odpovídá 160 ml přípravku Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). K přípravě infuze by se měly používat roztoky glukosy (5%). **Zvláštní opatření pro uchování:** Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok: Chemická a fyzikální stabilita po naředění 5% roztokem glukosy byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměla by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení:** 50 a 100 potahovaných tablet po 150 mg a 300 mg. 10× 10 ml injekčního/infuzního roztoku. **Datum revize textu:** 29. 6. 2020 (Propanorm 150 mg), 29. 6. 2020 (Propanorm 300 mg) a 11. 5. 2018 (Propanorm 35 mg / 10 ml injekční/infuzní roztok). S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

* Fiala M., Haman L., Čihák R. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. CorVasa; 63: 135–161.

PRO.MED.CS Praha a. s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika, www.promed.cz



Vhodné indikace k provedení výpočetní tomografie (CT) srdce: odborné stanovisko Sekce výpočetní tomografie srdce České asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod České kardiologické společnosti

(Appropriate indications to cardiac computed tomography (CT): expert consensus statement of the Section of Cardiac Computed Tomography of the Czech Association of Cardiovascular Imaging Methods of the Czech Society of Cardiology)

Petr Kuchynka^a, Theodor Adla^{b,c}, Jan Baxa^d, David Zemánek^a, Milan Kamínek^e, Hana Línková^f, Radka Kočková^g

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^b Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^c Klinika zobrazovacích metod, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^d Klinika zobrazovacích metod, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

^e Klinika nukleární medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^f Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^g Centrum pro dospělé s vrozenou srdeční vadou, Kardiokirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 10. 2021

Přijat: 20. 10. 2021

Dostupný online: 18. 11. 2021

Preambule

Tento dokument vznikl na základě potřeby definovat rozsah vhodných indikací k vyšetření srdce výpočetní tomografií (CT).^{1–5} Toto odborné stanovisko nehodnotí využití CT u extrakardiálních patologií kardiovaskulárního systému (nevztahuje se tedy k onemocnění aorty, plicnice a nevyjadřuje se k problematice plicní embolizace).

Indikace k vyšetření by měla odrážet diagnostické možnosti CT a být jasně vyznačena indikujícím lékařem na žádance, spolu s údaji o relevantní anamnéze (dosud provedených výkonech a vyšetřeních) a s informacemi o alergické anamnéze či předchozí intoleranci kontrastních látek. U nemocných se sníženou funkcí ledvin doporučujeme tuto informaci vyšetřujícímu pracovišti rovněž poskytnout.

Vhodné indikace k CT srdce

1) Zobrazení koronárních tepen

A) Vyloučení ischemické choroby srdeční (koronární nemoci) u nemocných, u kterých je vysoká pravděpodobnost adekvátního zobrazení koronárních tepen

- Vyšetření je vhodné zejména u nemocných s nižší a střední předtestovou pravděpodobností koronární nemoci;
- u nemocných s vysokou klinickou pravděpodobností koronární nemoci a nemocných s vysoce suspektním akutním koronárním syndromem je vhodnější přímé provedení selektivní koronarografie (SKG);
- u nemocných s těžkou obezitou a/nebo běžícími arytmiemi zvážit provedení vyšetření s ohledem na přístrojové vybavení a zkušenosti pracoviště;

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Petr Kuchynka, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: petr.kuchynka@vfn.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.122

- vyšetření je nevhodné provádět u nespolupracujících nebo těžce symptomatických nemocných neschopných zadržet dech během skenování.

B) Posouzení koronárního řečiště u osob se známou koronární nemocí

- K posouzení průchodnosti žilních či tepenných bypassů po předchozím aortokoronárním bypassu (CABG)
 - V případě neadekvátního zobrazení bypassů při SKG
- Zhodnocení průchodnosti stentu po provedené koronární angioplastice
 - Provedení vyšetření zvážit s ohledem na přístrojové vybavení a zkušenosti pracoviště
 - Nevhodné u nemocných se stenty průměru < 3 mm (zejména v případě jejich implantace do bifurkací či distálních částí věnčitých tepen)

C) Zobrazení koronárních anomálií (anomální odstupy věnčitých tepen, svalové můstky, koronární píštěle, koronární aneurysmata)

2) Zobrazení vztahu srdce k okolním strukturám (zejména sternu) u nemocných po kardiokirurgickém výkonu v minulosti podstupujících reoperaci

- Preferováno vyšetření s podáním kontrastní látky (vyšetření může být provedeno bez EKG synchronizace)

3) Vyloučení trombózy levé síně včetně jejího ouška

- Vhodné provést kromě arteriální fáze i opožděné skenování za 60–90 sekund
- Vhodné zejména u nemocných před radiofrekvenční izolací plicních žil pro fibrilaci síní (kromě vyloučení intrakardiální trombózy je ozřejmena i anatomie plicních žil)
- Alternativa k transezofageální echokardiografii (TEE) k vyloučení trombózy u nemocných před provedením elektrické kardioverze či u nemocných po ischemické cévní mozkové příhodě nejasné etiologie nebo jako vyšetření upřesňující nejasný nález při TEE

4) Vyloučení trombózy levé komory

- Vhodné u nemocných s nejednoznačným echokardiografickým nálezem neschopných podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí (u plošných nástěnných trombů vhodná i pozdní žilní fáze)

5) Hodnocení patologických útvarů a tumorů srdce

- Vhodné u nemocných s nejednoznačným echokardiografickým nálezem za předpokladu, že nejsou schopni podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí či nedostatečné výpovědnosti výsledku magnetické rezonance.

6) Vyšetření před strukturálními srdečními intervencemi

- Katetrizační implantace aortální chlopně – TAVI (transcatheter aortic valve implantation)
- Katetrizační implantace chlopně do mitrální, pulmonální a trikuspidální pozice
- Uzávěr ouška levé síně

7) Vyšetření k posouzení chlopenní patologie za předpokladu nejasného echokardiografického nálezu

- Posouzení dilatace kořene aorty a ascendentní aorty u nemocných s onemocněním aortální chlopně
- U nemocných s infekční endokarditidou zvláště k posouzení přítomnosti paravalvulárního abscesu či paravalvulárního leaku
- U nemocných se suspekci na trombózu či pannus bioprotézy
- Zhodnocení pohyblivosti mechanických náhrad a stanovení příčiny patologického nálezu

8) Zhodnocení vrozených srdečních vad

- Za předpokladu nedostatečné výpovědnosti echokardiografie a magnetické rezonance
- Vhodné kromě komplexních vrozených vad zejména při vylučování anomálií plicních žil

9) Zhodnocení přítomnosti kalcifikací perikardu či jiných patologií perikardu

- Vhodné zejména u nemocných s konstriktivní perikarditidou
- Hodnocení charakteru výpotku perikardu nejasné etiologie u nemocných neschopných podstoupit magnetickou rezonanci
- Hodnocení perikardiálních tumorů či přítomnosti zánětlivého postižení perikardu u nemocných neschopných podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí srdce či v případě nedostatečné výpovědnosti nálezu magnetické rezonance

10) Stanovení kalciového skóre koronárních tepen

- Vhodné k upřesnění rizikové stratifikace nemocných ve středním kardiiovaskulárním riziku v rámci primární prevence
- Ke zvážení provedení před CT koronarografií, kdy při pokročilém kalcifikačním postižení koronárních tepen bude zváženo její provedení či nahrazení alternativní metodou (SKG).

11) Stanovení kalciového skóre aortální chlopně

- Vhodné u nemocných s těsnou aortální stenózou dle výpočtu plochy ústí a s neadekvátně nízkými gradienty u nemocných se zachovanou ejekční frakcí levé komory (low-flow, low-gradient aortální stenóza)

12) Hodnocení morfologie a funkce srdečních oddílů

- U nemocných s nejednoznačným echokardiografickým nálezem neschopných podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí

Literatura

1. Narula J, Chandrashekar Y, Ahmadi A, et al. SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr 2021;15:192–217.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–477.

3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021 Aug 28;ehab395. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Epub ahead of print.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.

Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen v roce 2021: konsenzuální dokument Pracovní skupiny ESC pro onemocnění aorty a periferních tepen, Pracovní skupiny ESC pro trombózu a Pracovní skupiny ESC pro kardiovaskulární farmakoterapii.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností a Českou angiologickou společností ČLS JEP

(Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Angiology of ČLS JEP)

**Miloš Táborský^a, Aleš Linhart^b, Debora Karetová^b, Tomáš Skála^a,
Zuzana Moťovská^c, Martin Köcher^d, Petr Štádl^e**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d Radiodiagnostická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^e Oddělení cévní chirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):¹ V. Aboyans, R. Bauersachs, L. Mazzolai, et al.

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v „European Heart Journal 2021;42:4013–4024. doi:10.1093/eurheartj/ehab390” („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

European Heart Journal © The European Society of Cardiology 2021

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoli 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 reprodukováném jako tento reprint jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické spo-

lečnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společnosti, 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 Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.131

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 11. 2021

Přijat: 14. 11. 2021

Dostupný online: 16. 11. 2021

Klíčová slova:

Antiagregační medikace
Antikoagulancia
Antitrombotická terapie
Aorta
Karotida
Mezenterická tepna
Onemocnění periferních tepen
Onemocnění tepen dolních končetin
Podklíčková tepna
Renální tepna
Trombóza
Vertebrální tepna

Keywords:

Anticoagulant
Antiplatelet drug
Antithrombotic therapy
Aorta
Artery
Lower-extremity artery disease
Mesenteric artery
Peripheral arterial disease
Renal artery
Subclavian artery
Vertebral artery
Thrombosis

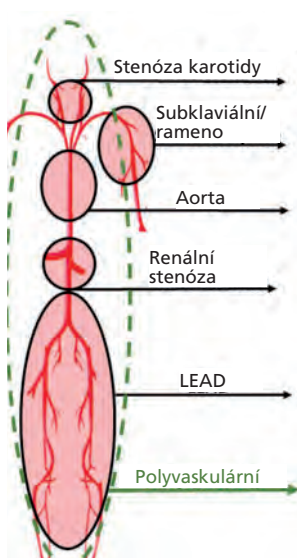
SOUHRN

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout klinickým lékařům aktuální informace o nejlepší antitrombotické strategii u pacientů s onemocněním aorty a/nebo periferních tepen. Antitrombotická medikace je pilířem optimální léčby těchto pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Zatímco počet klinických studií antitrombotické léčby u pacientů s onemocněním aorty nebo periferních tepen je podstatně menší než u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, nedávno získané důkazy si zaslouží být začleněny do klinické praxe. V případě absence indikace chronické perorální antikoagulace z důvodu jiného kardiovaskulárního onemocnění je u pacientů s onemocněním aorty nebo periferních tepen základem pro dlouhodobou antitrombotickou medikaci léčba jedním protidestičkovým lékem (SAPT). Kombinace této medikace s jiným protidestičkovým lékem nebo nízkou dávkou antikoagulancia budou probrány na základě pacientova rizika ischemie a krvácení, stejně jako další terapeutické postupy (např. endovaskulární terapie). Cílem tohoto konsenzuálního dokumentu je poskytnout návod pro antitrombotickou léčbu dle lokalizace onemocnění tepen a jeho klinické prezentace. Nemůže však nahradit multidisciplinární týmovou diskusi, která je zvláště důležitá u pacientů s nejistým poměrem rizika krvácení a ischemie. A protože se tento poměr u jednotlivých pacientů v průběhu času může měnit, nezbytné je pravidelné přehodnocení strategie antitrombotické terapie.

ABSTRACT

The aim of this collaborative document is to provide an update for clinicians on best antithrombotic strategies in patients with aortic and/or peripheral arterial diseases. Antithrombotic therapy is a pillar of optimal medical treatment for these patients at very high cardiovascular risk. While the number of trials on antithrombotic therapies in patients with aortic or peripheral arterial diseases is substantially smaller than for those with coronary artery disease, recent evidence deserves to be incorporated into clinical practice. In the absence of specific indications for chronic oral anticoagulation due to concomitant cardiovascular disease, a single antiplatelet agent is the basis for long-term antithrombotic treatment in patients with aortic or peripheral arterial diseases. Its association with another antiplatelet agent or low-dose anticoagulants will be discussed, based on patient's ischaemic and bleeding risk as well therapeutic paths (e.g. endovascular therapy). This consensus document aims to provide a guidance for antithrombotic therapy according to arterial disease localizations and clinical presentation. However, it cannot substitute multidisciplinary team discussions, which are particularly important in patients with uncertain ischaemic/bleeding balance. Importantly, since this balance evolves over time in an individual patient, a regular reassessment of the antithrombotic therapy is of paramount importance.

GRAFICKÝ ABSTRAKT

Chronické onemocnění
(dlouhodobé)Standardní strategie
(nebo alternativní)
(nebo pokud je
vysoké riziko krvácení)

	<u>Symptomatické</u>	<u>Asymptomatické</u>	<u>Chirurgie</u>	<u>Endovaskulární</u>
Stenóza karotidy	A (nebo C) <i>A</i>	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo C)	A + C
Subklaviální/rameno	A (nebo C) <i>A</i>	A (nebo C) <i>N</i>	A	A + C
Aorta	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo N) <i>N</i>	A	A + C
Renální stenóza	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo N) <i>N</i>	A	A + C
LEAD	R + A <i>C (nebo A)</i>	N ^a	R + A <i>C (nebo A)</i>	R + A ± C (nebo A + C) <i>C (nebo A)</i>
Polyvaskulární	R + A <i>C (nebo A)</i>			

^a Jenom pokud je izolované.

Zkratky: A – kyselina acetylsalicylová; C – clopidogrel; N – žádná antitrombotická terapie; R – nízkodávkovaný rivaroxaban (2,5 mg 2x denně).

Souhrn optimálních a alternativních antitrombotických strategií u pacientů s onemocněním periferních tepen. ^a V nepřítomnosti jiného cévního onemocnění.

^b O přidání clopidogrelu k nízké dávce kyseliny acetylsalicylové a rivaroxabanu lze rozhodnout případ od případu, s přihlédnutím k typu a délce stentu, závažnosti onemocnění a riziku krvácení. Pokud je přidán clopidogrel, léčba by měla být omezena na jeden měsíc, abychom zamezili krvácivými komplikacím. ^c Neexistují žádná data pro přímé srovnání strategií R + A vs. A + C. Druhá z těchto strategií byla přijata a doporučena pro endovaskulární terapii empiricky, zatímco strategie R + A byla nedávno ověřena v randomizované studii. Ve strategii R + A může být pokračováno i v období po revaskularizaci s přínosem v MACE a MALE.

Úvod

V roce 2017 Evropská kardiologická společnost (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností pro cévní chirurgii vydala doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen. V doporučeném postupu zdůraznili význam antitrombotické léčby pro prevenci závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a podtrhli mezery v důkazech pro redukci rizika při léčbě nejnovější antitrombotickou léčbou. Od té doby výsledky velkých randomizovaných kontrolovaných klinických studií (RCT), jakož i registrů dramaticky upravily možnosti antitrombotické léčby těchto pacientů. Zvýšené pozornosti se navíc dostalo periferním vaskulárním příhodám, často označovaným jako *major adverse limb events* (MALE). Z těchto důvodů považovaly tři pracovní skupiny zapojené do tvorby tohoto dokumentu za nezbytné poskytnout klinikům ucelený plán optimalizace antitrombotické léčby u pacientů s onemocněním aorty a/nebo onemocněním periferních tepen, se zaměřením na post-procedurální a chronické fáze těchto onemocnění. Dokument je členěn dle lokalizace tepenného postižení a končí léčbou pacientů vyžadujících chronickou perorální antikoagulaci pro přidružená onemocnění a hodnocením rizika krvácení u pacientů s cévním postižením.

Karotidy, vertebrální a podklíčkové tepny

Klíčová sdělení: Antitrombotická terapie u onemocnění karotid, podklíčkových a vertebrálních tepen

- Dlouhodobá protidestičková léčba ASA nebo clopidogrelem je doporučena u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou stenózou karotid.
- Duální protidestičková léčba (DAPT) (kyselina acetylsalicylová + ticagrelor nebo clopidogrel) může být doporučena u pacientů se symptomatickou stenózou karotid v časně fázi drobné cévní mozkové příhody (CMP) nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).
- DAPT (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) je doporučena u pacientů podstupujících implantaci stentu do karotidy, a to po dobu nejméně jednoho měsíce.
- Pacienty s plánovanou endarterektomií karotid (CEA) je třeba ponechat na SAPT.
- Dlouhodobé podávání nižších dávek rivaroxabanu spolu s ASA může být doporučeno u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy nebo u pacientů s anamnézou revaskularizace karotid, kteří jsou vzhledem k přidruženým onemocněním považováni za pacienty s velmi vysokým rizikem (zejména u pacientů s polyvaskulárním postižením) za předpokladu, že riziko krvácení není vysoké.*
- Při neexistenci konkrétních důkazů je rozumné použít stejnou antitrombotickou strategii jako pro onemocnění karotid i u onemocněním vertebrálních a podklíčkových tepen.

* V případě absence: anamnéza intracerebrálního krvácení nebo ischemické cévní mozkové příhody, anamnéza jiné intrakraniální patologie, nedávná gastrointestinální krvácení nebo anémie v důsledku možné ztráty krve v gastrointestinálním traktu, další gastrointestinální patologie spojená se zvýšeným rizikem krvácení, selhání jater, hemoragické diatézy nebo koagulopatie, extrémní stáří nebo křehkost, selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Antitrombotická léčba při onemocnění karotid

Karotické pláty jsou potenciálním emboligenním zdrojem a jsou spojovány se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody i obecně kardiovaskulárních příhod. Vzhledem k tomu, že žádná studie nezkoumala vliv léčby jedním protidestičkovým lékem (SAPT, např. kyselina acetylsalicylová [ASA]) na snížení kardiovaskulárních příhod u pacientů s karotickými pláty bez stenózy karotid, tento dokument se zaměří na pacienty se stenózou karotid (zúžení lumen o > 50 %).

Asymptomatické onemocnění karotid

Antitrombotická léčba u pacientů s asymptomatickou stenózou karotid zůstává sporná. Jediná studie u těchto pacientů, studie ACB, nedokázala potvrdit superioritu ASA oproti placebu, ale při limitované velikosti souboru pacientů (tabulka 1). V observačních studiích byla SAPT (zejména nízká dávka ASA) spojena se sníženým rizikem MACE, i když u středně závažné stenózy karotid (tj. 50–75%) byla data protichůdná. DAPT (kombinace ASA a clopidogrelu) nepřinesla oproti SAPT žádný užitek. Doporučené postupy ESC navrhuji dlouhodobou SAPT u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy > 50 %, pokud je riziko krvácení nízké. Ve studii COMPASS byli nedávno randomizováni pacienti s chronickou ischemickou chorobou srdeční a/nebo onemocněním periferních tepen do tří větví: kombinace antiagregace a antikoagulace (duální inhibice, DPI), kombinující ASA 100 mg jednou denně + rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně vs. rivaroxaban 5 mg dvakrát denně vs. ASA 100 mg jednou denně. Byl prokázán významný pokles MACE u pacientů na DPI v porovnání s ASA samotnou (tabulka 1), s podobným trendem, i když ne staticky významným pravděpodobně vzhledem k omezené velikosti souboru pacientů, u podskupiny 1 919 pacientů s revaskularizací karotid v anamnéze nebo asymptomatickou ≥ 50% stenózou karotid. Specifická data o podskupině pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy nebyla publikována.

Symptomatické onemocnění karotid

Symptomatická stenóza karotidy je spojena s vysokým rizikem časných recidiv cerebrovaskulárních ischemických příhod. U pacientů s cerebrovaskulárními příhodami souvisejícími s onemocněním velkých cév byla SAPT (kyselina acetylsalicylová nebo clopidogrel) účinnější při snižování recidiv příhod než perorální antikoagulace antagonisty vitamínu K (VKA). Subanalýza studie SOCRATES u ipsilaterální aterosklerotické stenózy prokázala významně nižší výskyt MACE u pacientů užívajících ticagrelor v porovnání s ASA (tabulka 1). Pokud jde o DAPT v rané fázi symptomatické stenózy karotid, kombinace ASA a clopidogrelu snižuje riziko asymptomatické embolizace do mozku a cévní mozkové příhody. Rovněž snižuje riziko opakování cévní mozkové příhody po menší cévní ischemické mozkové příhodě a TIA. V nedávné době studie THALES (n = 11 016) prokázala významnou 17% redukci rizika úmrtí nebo vzniku cévní mozkové příhody při použití ticagreloru + ASA v porovnání s ASA samotnou u pacientů s lehkou cévní mozkovou příhodou nebo TIA s vysokým rizikem. V předem specifikované subanalýze podskupin pacientů s ipsilaterální extrakraniální/intrakraniální stenózou > 30 % bylo snížení rizika ještě významnější (tabulka 1), s velmi vysokým poměrem přínosu a rizika. Data o účinnosti dipyridamolu

pro snížení cévní mozkové příhody jsou nekonzistentní, bez konkrétních výsledků u pacientů se stenózou karotid.

Antitrombotická léčba po implantaci stentu do karotidy

Po implantaci stentu do karotidy je DAPT (ASA + clopidogrel) standardem léčby. O optimální době trvání léčby se vedou diskuse. Dvě malé RCT porovnaly SAPT a DAPT u implantací stentů do karotidy (CAS) u celkem 150 pacientů a obě studie byly předčasně ukončeny kvůli neakceptovatelnému počtu neurologických příhod ve větvi se SAPT (3 vs. 0 CMP; 11 vs. 1 TIA). Vzhledem ke zkušenostem s implantací koronárních stentů většina lékařů provádějících intervenci upřednostňuje empiricky DAPT na nejméně jeden měsíc po CAS. V tchajwanském celostátním registru byl šestiměsíční výskyt ischemické cévní mozkové příhody, cévních mozkových příhod nebo úmrtí podobný u 2 829 pacientů s DAPT trvajícím < 30, 30–41 a > 42 dnů. V sérii pacientů z jednoho centra podstupujících CAS bylo navrženo přidání cilostazolu navíc k DAPT v případě rezistence krevních destiček na clopidogrel ke snížení ischemických lézí zjištěných magnetickou rezonancí. Rozšíření této studie ale neprokázalo významné snížení klinických událostí.

Antitrombotická léčba u chirurgické revaskularizace karotid

U pacientů podstupujících CEA bylo ve studiích (tabulka 1) a registrech při užívání ASA prokázáno snížení ischemických příhod periprocedurálně i dlouhodobě. Nízká dávka ASA byla při hodnocení 30denního rizika MACE lepší než vysoká dávka ASA.

Po přidání druhého protideštičkového léku u pacientů s nedávnou TIA/CMP došlo v porovnání s ASA samotnou ke snížení neurologických příhod. V metaanalýze dat tří RCT porovnávající DAPT se SAPT při karotických intervencích (pouze jedna s CEA) nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu fatální cévní mozkové příhody po intervenci, ale bylo zjištěno výrazně vyšší riziko krvácení a hematomu v oblasti krku s DAPT. Souhrnná analýza dvou nedávných velkých RCT porovnávající DAPT se samotnou ASA u pacientů s cévní mozkovou příhodou nebo TIA prokázala signifikantní snížení počtu MACE během prvních 21 dnů (5,2 % vs. 7,8 %; poměr rizik [HR] 0,66; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,56–0,77), bez významného zvýšení počtu závažných krvácivých příhod. Žádná specifická data o CMP vzniklé v důsledku postižení karotid nebyla publikována.

Retrospektivní analýza 28 683 CEA prokázala u asymptomatických pacientů podstupujících CEA, že DAPT byla spojena s 39% snížením rizika neurologických příhod ve srovnání se samotnou ASA (poměr šancí [OR] 0,61; 95% CI 0,43–0,87) za cenu vyššího výskytu krvácení vyžadujícího reoperaci (OR 1,71; 95% CI 1,20–2,42). Malá RCT porovnávající DAPT vs. SAPT u asymptomatických pacientů nebyla dostatečně rozsáhlá na to, aby prokázala ovlivnění klinických cílových ukazatelů. Doložila ale, že podání jednorázové dávky 75 mg clopidogrelu (přidané navíc ke kyselině acetylsalicylové) noc před operací vedlo k významnému poklesu počtu embolizací během prvních tří hodin po ope-

raci. Nedávno publikovaná metaanalýza zahrnující výše zmíněnou RCT a šest retrospektivních observačních studií srovnávala DAPT (n = 8 536) se SAPT (n = 27 320) během CEA. DAPT nesnížila 30denní mortalitu, cévní mozkovou příhodu ani TIA, ale vedla ke zvýšení počtu závažných krvácivých příhod (1,27 % oproti 0,83 %; $p = 0,0003$) a hematomu v oblasti krku (8,19 % vs. 6,77 %; $p = 0,001$).

Antitrombotická léčba u pacientů se stenózou vertebrálních a podklíčkových tepen

Důkazů o použití antitrombotických přípravků u pacientů se stenózou vertebrálních a podklíčkových tepen je nedostatek, ale jejich použití je považováno za rozumné vzhledem k celkovému kardiovaskulárnímu riziku u těchto pacientů (viz *doplňkový materiál online*).

Onemocnění aorty

Klíčová sdělení: Antitrombotické terapie u onemocnění aorty

- Dlouhodobý SAPT by měl být doporučen u pacientů s významnými/komplexními aortálními pláty.*
- Po embolické příhodě, která může souviset s komplexním aortálním plátem, může být doporučena DAPT.
- SAPT může být doporučena u pacientů s aneurysmatem aorty (AA) ke snížení obecného kardiovaskulárního rizika, přesvědčivý průkaz snížení růstu aneurysmatu ale chybí.
- U pacientů po akutních aortálních syndromech neexistuje validace dlouhodobé antitrombotické léčby. Antitrombotická terapie by měla být mimo akutní fázi zachována, pokud je jasně indikována (např. antikoagulace u mechanické chlopně nebo fibrilace síní). Podrobné sledování pacientů s využitím zobrazovacích technik je však nezbytné.
- Dlouhodobou SAPT lze navrhnout po endovaskulární náhradě hrudní aorty [(T)EVAR] na základě rizikové charakteristiky pacienta.

* Viz *doplňující materiály online, tabulka S1*.

Aortální pláty

Aortální pláty jsou pozorovány u 40–50 % jedinců středního věku. Závažnost onemocnění je kvantifikována na základě tloušťky plátu a výskytu ulcerací/mobilních složek (*doplňkový materiál online, tabulka S1*). Velikost a komplexnost plátů v aortálním oblouku je spojena s cerebrovaskulárními příhodami (OR: 4–9 u plátů ≥ 4 mm nebo komplexních), ale může také být příčinou periferní embolizační příhody. I přes antitrombotickou léčbu dosahuje každoroční výskyt recidivy cévní mozkové příhody až 12 %.

Primární prevence

Vzhledem k vysoké prevalenci aortálních plátů mezi dospělými, nedostatku důkazů pro užívání ASA u asymptomatických pacientů s aortálními pláty a pochybnosti o poměru přínosu a rizika užívání ASA v primární prevenci, se nepovažuje za rozumné předepisovat ASA z indikace přítomnosti prostých aortálních plátů. SAPT, pokud možno

Tabulka 1 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním karotických tepen

Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Stenóza karotické tepny: symptomatická a asymptomatická						
AITIA, 1977	Multicentrická RCT: A u TIA	A _{1300mg} vs. placebo	178	Podskupina pacientů s TIA způsobenou postižením karotid	Složení: CMP nebo ischemie ledvin nebo úmrtí během dvou let	Ano (A vs. placebo: pravděpodobnost příhody 11,8 % vs. 26,3 %; $p = 0,04$)
ACB, 1995	Multicentrická RCT: A u asymptom. stenózy karotidy	A _{325mg} vs. placebo	372	Pacienti s $\geq 50\%$ asymptom. stenózou karotidy	Složení: CMP, TIA, IM, UA nebo úmrtí během 2,4 roku	Ne (HR 0,988, 95% CI 0,667–1,464, $p = 0,95$)
SOCRATES, 2017 (subanalýza)	Multicentrická RCT: ticagrelor u vysoce rizikové TIA nebo málo závažné CMP	Ticagrelor _{180mg} vs. A _{100mg}	3 081	Podskupiny pacientů s vysoce rizikovou TIA nebo nevýznamnou CMP a ipsilat. aterosklerot. stenózou	Složení: CMP, IM nebo úmrtí během tří měsíců	Ano (HR 0,68, 95% CI 0,53–0,88, $p = 0,003$)
COMPASS, 2018 (podskupina karotidy)	Multicentrická RCT: AT strategie u chronické ICHS nebo onemocnění periferních tepen	R _{25mg x2} + A _{100mg} vs. R _{5mg x2} vs. A _{100mg} samostatně	27 395 (karotidy: 1 919)	Karotická podskupina: anamnéza revaskularizace karotid nebo $\geq 50\%$ stenóza karotidy	Složení: CMP, IM nebo úmrtí z KV příčin během 21 měsíců	Ano pro celou studii (R + A vs. A – HR 0,72 [0,57–0,90]), $p = 0,0047$, žádná interakce ve skupině karotid
THALES, 2020 (subanalýza)	Multicentrická RCT: ticagrelor + A u vysoce rizikové TIA nebo málo významné CMP	Ticagrelor _{180mg} + A _{100mg} vs. A _{100mg}	2 351	Podskupiny pacientů s vysoce rizikovou TIA nebo nevýznamnou CMP a ipsilat. aterosklerot. stenózou ($> 30\%$)	Složení: CMP nebo úmrtí během 30 dnů	Ano (HR 0,73, 95% CI 0,56–0,96, $p = 0,023$)
Revaskularizace karotid						
AITIA – chirurgie, 1978	Multicentrická RCT: A po CEA	A _{1300mg} vs. placebo	130	Pacienti po elektivní CEA	Složení: CMP nebo infarkt a. retinalis nebo úmrtí během dvou let	Ne (A vs. placebo: 22,3 % vs. 18,5 %; $p = 0,70$)
Boysen, 1988	Multicentrická RCT: A po CEA	A _{50mg} vs. placebo	301	Pacienti po elektivní CEA	Složení: CMP, TIA, IM nebo úmrtí z vaskulárních příčin během 27 měsíců	Ne (A vs. placebo: RR 0,89, 95% CI 0,57–1,38)
Kretschmer, 1990	RCT, 1 centrum: A u elektivní CEA	A _{100mg} vs. žádná APT	66	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	Mortalita během tří let	Ano (A vs. bez léčby: 12,5 % vs. 32,4 %, $p < 0,021$)
Lindblad, 1993	Multicentrická RCT: A u elektivní CEA	A _{75mg} vs. placebo	232	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	CMP nebo úmrtí během šesti měsíců	Ano: Invalidizující CMP: A 1,7 % vs. placebo 9,6 %, $p = 0,01$, úmrtí: A 3,4 % vs. placebo 8,7 %, $p = 0,11$
ACE, 1999	Multicentrická RCT: malá vs. velká dávka A u elektivní CEA	A _{81–325mg} vs. A _{650–1300mg}	2 849	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	Složení: CMP, IM nebo úmrtí během tří měsíců	Ano (vysoká dávka A vs. nízká dávka A: RR 1,34, 95% CI 1,03–1,75, $p = 0,03$)
Dalainas, 2006	RCT, jedno centrum: DAPT u implantace stentu do karotidy	A _{325mg} vs. A _{325mg} + ticlopidin _{500mg}	100	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující implantaci stentu do karotidy	TIA nebo CMP během jednoho měsíce	Ano (A vs. A + ticlopidin: 16 % vs. 2 %, $p < 0,05$)

A – kyselina acetylsalicylová; APT – protidestičková léčba; CEA – endarterektomie karotid; CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; DAPT – duální protidestičková léčba; HR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; R – rivaroxaban; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; RR – poměr rizik; SAPT – léčba jedním protidestičkovým lékem; TIA – tranzitorní ischemická ataka; UA – nestabilní angina pectoris.

Tabulka 2 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin

Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Dlouhodobá antitrombotická léčba u asymptomatické ICHDK						
POPAPAD, 2008	Multicentrická RCT, A u diabetiků a asymptomatické ICHDK	A _{100mg} vs. placebo	1 276	Diabetici s ABI < 0,99	Úmrtí z KV příčin, nefatální IM nebo CMP, velká amputace	Ne: Účinnost: HR 0,98 (0,76–1,26)
AAA, 2010	Multicentrická RCT	A _{100mg} vs. placebo	3 350	Asymptom. s ABI < 0,95	Fatální/nefatální AKS nebo CMP nebo revaskularizace	Ne: Účinnost: HR 1,03 (0,84–1,27)
Dlouhodobá antitrombotická léčba u symptomatické ICHDK						
CAPRIE, 1996 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT, A vs. C u chronického KVO	C vs. A _{325mg}	19 185 (ICHDK: 6 452)	Symptom. ICHDK	MACE (IM, CMP, úmrtí z KV příčin)	Ano: u ICHDK: C snížil riziko MACE o 23,8 % vs. A ($p = 0,01$)
CHARISMA, 2006 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT, DAPT u chronického KVO nebo u vysoce rizikových pacientů	A _{75–162mg} + C vs. A + placebo	15 603 (ICHDK: 2 838)	Symptom. ICHDK	MACE	Ne: A + C vs. A samotný: HR 0,85 (0,66–1,08); $p = 0,18$
WAVE, 2007	Multicentrická RCT: benefit warfarinu + A u pacientů s onemocněním periferních tepen	APT + warfarin (INR 2–3) vs. SAPT (A nebo C nebo ticlopidin)	2 161 (ICHDK: 1 767)	Symptom. ICHDK nebo postižení karotické nebo subklav. tepny	1. EP: MACE; Co-1 EP: MACE + urgentní periferní nebo koronární revaskularizace	Ne 1. EP: RR 0,92 (0,73–1,16); $p = 0,48$. Co-1 EP RR 0,91 (0,74–1,12); $p = 0,37$
TRA-2°P, 2013 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT: vorapaxar navíc k APT u aterosklerózy	Vorapaxar vs. placebo	3 787	Symptom. ICHDK	MACE; 2. EP: MALE (ALI, periferní revaskularizace)	Ne pro MACE: HR 0,94 (0,78–1,14), Ano pro MALE: ALI: HR 0,58 (0,39–0,86); $p = 0,006$, periferní revask.: HR 0,84 (0,73–0,97); $p = 0,017$
EUCLID, 2017	Multicentrická RCT: ticagrelor u ICHDK	Ticagrelor vs. C	13 887	Symptom. ICHDK	MACE	Ne: HR = 1,02 (0,92–1,13); $p = NS$
COMPASS, 2018 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT: srovnání AT strategií u chronické ICHS nebo pacientů s onemocněním periferních tepen	R _{2,5mg x2} + A _{10mg} vs. R _{5mg x2} vs. A _{10mg} samostatně	27 395 (ICHDK: 5 551)	Anamnéza revaskularizace nebo postižení periferních tepen nebo asymptom. ICHDK s ICHS	MACE (sekundární EP: MALE)	Ano pro celou studii. Ano pro ICHDK: R + A vs. A: HR 0,70 (0,56–0,88), $p = 0,002$
Po revaskularizaci						
VOYAGER, 2020	Multicentrická RCT: DPI po revaskularizaci periferní tepny	R _{2,5mg 2x denně} vs. A _{100mg} (± C)	6 564 pacientů se symptom. ICHDK	Symptom. ICHDK s periferní revaskularizací (chirurgicky nebo endovaskulárně)	ALI, velká amputace z vaskulárních příčin, IM, ischemická CMP, úmrtí z KV příčin	Ano: HR 0,85 (0,76–0,96), $p = 0,009$

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin (Dokonce)

Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Chirurgická léčba (bypass)						
Sarac et al., 1998	RCT, jedno centrum: účinnost p.o. antikoagulace s A po bypassu	W vs. W + A _{325mg}	56 (64 žilních bypassů)	CLTI, významné klaudikace	Okluze štepů	Ano: tři roky kumulativní primární průchodnost warfarin vs. A 74 % vs. 51 %; p = 0,04
BOA, 2000	Multicentrická RCT, srovnání p.o. antikoagulace vs. A po bypassu	W (INR 3–4,5) vs. A _{80mg}	2 650	ICHDK	Okluze štepů	Ne: 308 warfarin vs. A HR 0,95 (0,82–1,11); žilní štepů: HR 0,69 (0,54–0,88); nežilní štepů: HR 1,26 (1,03–1,55)
CASPAR, 2010	A _{75–100mg} + C vs. A samostatně	A _{75–100mg} + C vs. A samostatně	851	ICHDK, bypass žilní a protetiký pod kolenem	Okluze štepů nebo revaskularizace provedeného bypassu nebo amputace DK nebo úmrtí	Ne: primární EP: HR 0,98; 0,78–1,23
Endovaskulární revaskularizace						
Lida et al., 2008	Otevřená RCT, jedno centrum: srovnání 2 APT strategií po angioplastice	Cilostazol + A _{100mg} vs. ticlopidin A	127	Fem-pop EVT	Průchodnost ošetřeného segmentu; 2. EP: TLR	Ano: průchodnost ve 24. měsíci: cilostazol + A: 82 % vs. ticlopidin + A 60 %. TLR 82 % vs. 70 %; p = 0,0036
MIRROR, 2012	RCT, jedno centrum: DAPT u angioplastiky dolních končetin	A _{100mg} + C vs. A samostatně	80	EVT	Markery aktivity destiček; 2. EP: TLR	Ano: markery byly sníženy: β-TG 365,5 vs. 224,5; p = 0,03. TLR v 6. měsíci 8/40 vs. 2/40; p = 0,04
ePAD, 2018	Multicentrická otevřená RCT: edoxaban vs. C navíc k A po fem-pop EVT	Edox _{60mg} + A _{100mg} vs. C + A _{100mg}	203	Fem-pop EVT	Restenóza/reokluze	Ne: restenóza/okluze v 6. měsíci: HR 0,89 (0,59–1,34)

A – kyselina acetylsalicylová; ABI – index kotník-paže; AKS – akutní koronární syndrom; ALI – akutní tepenná ischemie; APT – protidestičková léčba; AT – antitrombotická strategie; β-TG – beta-tromboglobulin; C – clopidogrel; CMP – cévní mozková příhoda; CLTI – chronická ischemie končetin; Co-1 EP – složený primární cílový ukazatel; DAPT – duální protidestičková léčba; Edox – edoxaban; EP – cílový ukazatel (endpoint); EVT – endovaskulární terapie; fem-pop – femoropopliteální; HR – poměr rizik; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; MACE – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody; MALE – major adverse limb events; NS – nevýznamný; OAC – perorální antikoagulační; R – rivaroxaban; RCT – randomizovaná klinická studie; SAPT – léčba jedním protidestičkovým lékem; TLR – revaskularizace původně intervenované tepny; W – warfarin.

clopidogrel nebo nízká dávka ASA, může být doporučena u závažných či komplexních plátů. Antikoagulace ani DAPT nejsou indikovány, protože nepřinášejí žádný užitek, ale zvyšují riziko krvácení.

Sekundární prevence

Po embolické CMP/TIA nebo periferní vaskulární příhodě spojené s aortálním plátem se doporučuje SAPT s ASA nebo clopidogrelem. Lze zvážit DAPT nebo VKA (mezinárodní normalizovaný poměr [INR] 2–3), ale úroveň důkazů je nízká nebo nejsou průkazné. Další studie jsou zapotřebí k určení optimálního trvání antitrombotické léčby, protože se přínos jeví jako nejvýraznější během prvních týdnů po cévní mozkové příhodě, zatímco riziko krvácení zůstává zvýšené dlouhodobě. Volba antitrombotické terapie by se měla řídit současnými pokyny bez ohledu na přítomnost aortálních plátů. V případě kryptogenní CMP nebyla zjištěna superiorita rivaroxabanu 15 mg denně či dabigatranu 110–150 mg dvakrát denně nad ASA v nízké dávce. Speciická data o CMP v důsledku aortálních plátů ale chybějí.

Aortální aneurysmata

Pacienti s aneurysmatem aorty (AA), buď hrudní, nebo břišní (AAA), mají zvýšené riziko MACE. Tedy i přes absenci dat ze specializovaných klinických studií může být u pacientů bez kontraindikace rozumné užívat SAPT (ASA nebo clopidogrel). Antikoagulancia nejsou indikována, protože jsou spojena s vyšším rizikem krvácení. V případě intraluminálního trombu nebo okluzivního aneurysmatu lze uvažovat o antikoagulaci s ohledem na dopad nástěnného trombu při progresi aneurysmatu. V RCT, hodnotící 144 pacientů neužívajících ASA s malým AAA nebyl mezi ticagrelorem a placebem zjištěn rozdíl v růstu aneurysmatu po jednom roce.

Akutní aortální syndromy

Po odeznění akutní fáze aortální disekce může být antitrombotická léčba nezbytná u třetiny pacientů z důvodu komorbidit (ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, cévní mozková příhoda, mechanická aortální chlopeč, plicní nebo periferní embolie). Tato léčba má příznivý účinek na vznik a progresi trombózy a nebyla doposud spojena s významnými komplikacemi (např. růst aortálního aneurysmatu, ruptura nebo úmrtí). Žádná longitudinální studie nehodnotila antitrombotickou léčbu u pacientů s intramurálním hematodem. Série případů ale naznačuje, že antikoagulace nemá na progresi intramurálního hematomu vliv. Důkladné monitorování pomocí zobrazovacích technik by mělo být provedeno u všech pacientů po akutních aortálních syndromech. Pokud je vývoj neuspokojivý, měla by být zvážena endovaskulární nebo chirurgická léčba.

Antitrombotická léčba po endovaskulární náhradě hrudní aorty

Údaje o antitrombotické léčbě po endovaskulární náhradě hrudní aorty [(T)EVAR+] jsou omezené. Nicméně, podávání SAPT (např. ASA) se doporučuje, abychom se do budoucna vy-

hnuli kardiiovaskulárním příhodám. Pouze v jedné studii s 28 pacienty podávali De Bruin a spol. DAPT před EVAR, aniž by popsali dobu podávání této kombinace léků. U pacientů podstupujících (T)EVAR nebo perkutánní koronární intervenci nebyla DAPT spojena se zvýšenou četností krvácení, endoleaku nebo opakované disekce. Antikoagulace byla spojena s vyšším výskytem komplikací včetně endoleaku, nutnosti opakované intervence, pozdní konverze do operačního řešení i mortality.

Endograftová trombóza je přítomna u > 20 % případů po (T)EVAR, přičemž u dvou třetin případů tromby zůstávají stabilní nebo mizejí. Vzniká díky komplexní interakci systémových hemorheologických faktorů (poruchy koagulace nebo heparinem indukované trombocytopenie), hemodynamiky na úrovni protézy a vlastností implantátu (stentgraftu potaženého polyesterem nebo aorto-uni-iliakální endografty). Nebyla doposud spojena s tromboembolickými komplikacemi, a tak panuje shoda na konzervativní léčbě pomocí SAPT. Celoživotní perorální antikoagulace je indikována u pacientů s nízkým rizikem krvácení s tromboembolickými příhodami nebo rostoucím trombem. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je doporučeno přerušení antikoagulace a implantace nového endograftu.

Ischemická choroba dolních končetin

Studie antitrombotických terapií u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) jsou shrnuty na obrázku 1 a v tabulce 2.

Klíčová sdělení: Antitrombotická léčba u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin

Není prokázán přínos užívání ASA u pacientů s asymptomatickou ICHDK, bez signifikantní ICHS nebo onemocnění periferních tepen mimo DK.

Asymptomatická ICHDK je u pacientů s jinými klinickými aterosklerotickými onemocněními (např. ICHS) spojena se zvýšeným rizikem kardiiovaskulárních příhod. U těchto pacientů může být zvážena intenzivnější antitrombotická léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně přidaným ke kyselině acetylsalicylové, pokud není riziko krvácení vysoké.

Protidestičková léčba je hlavní oporou antitrombotické strategie u pacientů se symptomatickou ICHDK. U pacientů se symptomatickou ICHDK by měla být zvážena intenzivnější antitrombotická léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně přidaným ke kyselině acetylsalicylové, pokud není riziko krvácení vysoké.*

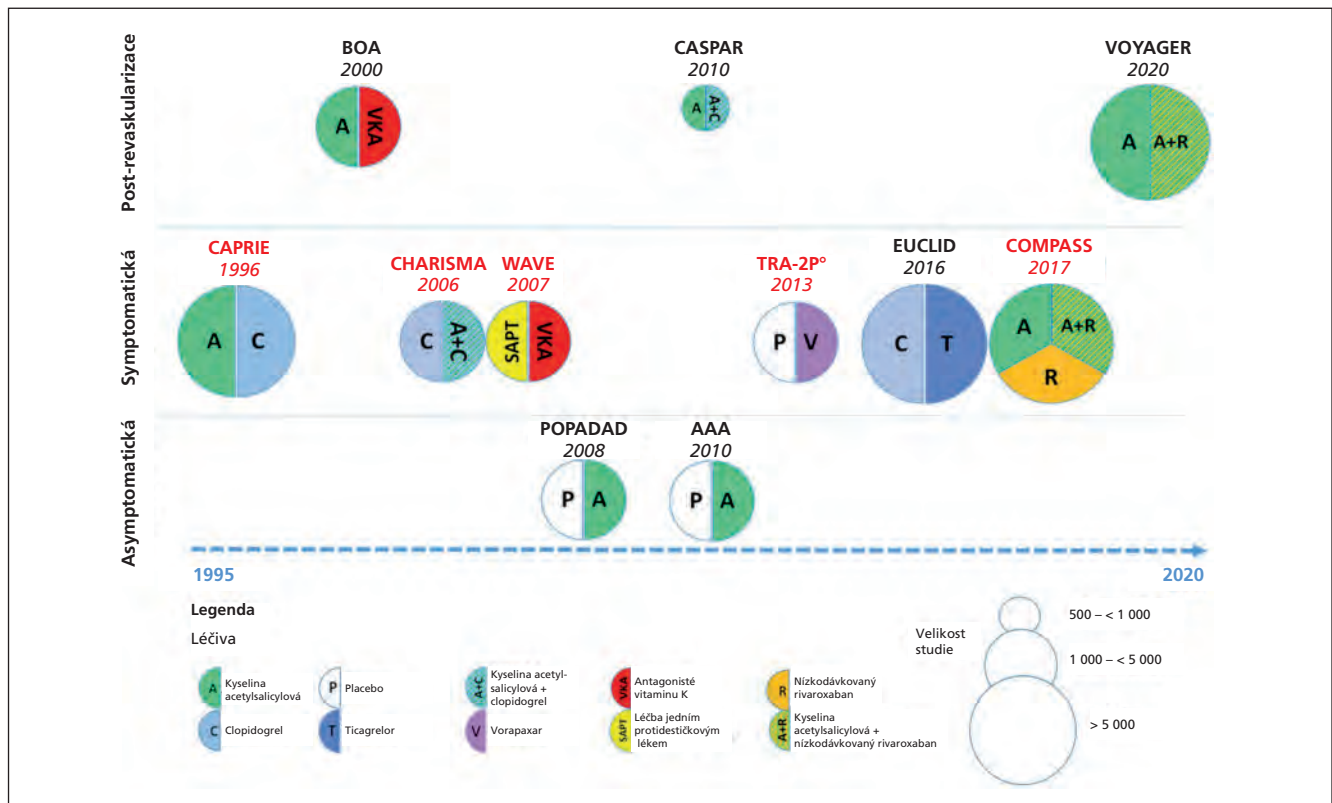
Pokud je zvolena SAPT, může být clopidogrel upřednostňován před ASA.

Neexistují jednoznačné důkazy ve prospěch dlouhodobé DAPT u chronické symptomatické ICHDK.

U pacientů po cévní operaci nebylo prokázáno, že by clopidogrel přidaný ke kyselině acetylsalicylové měl příznivý vliv na průchodnost štepů a je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.

U pacientů bez zvýšeného rizika krvácení podstupujících revaskularizaci (chirurgickou nebo endovaskulární) pro ICHDK je doporučena nízká dávka ASA a rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně.*

* Anamnéza intrakraniálního krvácení, ischemické cévní mozkové příhody nebo jiné intrakraniální patologie, nedávné gastrointestinální krvácení nebo anémie v důsledku možné ztráty krve v gastrointestinálním traktu, jiná gastrointestinální patologie spojená se zvýšeným rizikem krvácení, selhání jater, krvácivé diatézy nebo koagulopatie, extrémně vysoký věk nebo křehkost, selhání ledvin s eGFR < 15 ml/min/1,73 m².



Obr. 1 – Nejvýznamnější studie antitrombotických terapií u ICHDK zahrnující více než 500 pacientů. Název studie v černé barvě: studie zahrnovala pouze pacienty s ICHDK. Název studie v červené barvě: přítomnost ICHDK bylo jedno ze vstupních kritérií.

Dlouhodobá antitrombotická léčba asymptomatické ischemické choroby dolních končetin

Asymptomatická ICHDK, diagnostikovaná pomocí nízkého indexu kotník-paže, je spojena se zvýšeným rizikem MACE a MALE. I přesto ale u těchto pacientů dvě studie neprokázaly přínos dlouhodobého podávání ASA (tabulka 2). Ve studii COMPASS byla mezi pacienty zařazenými na základě přítomnosti ICHS zjištěna asymptomatická ICHDK u 1 422 pacientů. V této podskupině pacientů byly zaznamenány příznivé výsledky DPI, což se týče MACE (HR 0,73; 95% CI 0,45–1,18) a MALE (HR 0,74; 95% CI 0,46–1,18) podobně jako v celé studii, bez zjištěné interakce. Tyto výsledky však nelze extrapolovat na pacienty s asymptomatickou ICHDK bez dalšího přidruženého klinického aterosklerotického onemocnění.

Dlouhodobá antitrombotická léčba symptomatické ischemické choroby dolních končetin

U pacientů se symptomatickou ICHDK zlepšují protidestičkové léky kardiovaskulární prognózu (tabulka 2). Současné guidelines doporučují nízké dávky ASA nebo clopidogrelu. Ve studii CAPRIE byl clopidogrel

superiorní vůči kyselině acetylsalicylové ve snižování MACE u pacientů s klinickou ICHDK (HR 0,74; 95% CI 0,64–0,91). Ve studii EUCLID bylo zařazeno 13 885 pacientů se symptomatickou ICHDK, nebyl zjištěn žádný rozdíl v MACE mezi ticagrelorem a clopidogrelem. Riziko akutní ischemie končetin se navíc mezi oběma skupinami nelišilo. Pokud jde o DAPT, studie CHARISMA (tabulka 2) ukázala nevýznamný trend ve snížení MACE v podskupině 3 096 pacientů s ICHDK užívajících ASA + clopidogrel při porovnání se samotnou ASA. Ve studii TRA2P-TIMI 50 byl testován vorapaxar spolu s ASA a/nebo clopidogrelem. U 20 170 pacientů s anamnézou infarktu myokardu nebo symptomatické ICHDK došlo k významnému 17% snížení rizika MACE, bez rozdílu mezi oběma skupinami (tabulka 2). U pacientů s ICHS bylo u vorapaxaru zjištěno významné snížení akutní ischemie končetin a počtu amputací za cenu signifikantního zvýšení počtu významných a intrakraniálních krvácení (tabulka 2). Tento lék není dostupný na evropském trhu. Studie COMPASS zjistila významné snížení MACE a MALE u rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA v celkovém souboru pacientů s ICHS a ICHDK (n = 27 395) a u podskupiny pacientů se symptomatickou ICHDK. Tato kombinace vedla ke zvýšení četnosti závažného krvácení (ale ne fatálního a intrakraniálního krvácení), přínosy ale převážily nad riziky, a to zejména u pacientů s diabetem, renální dysfunkcí, srdečním selháním nebo polyvaskulárním onemocněním.

Antitrombotická léčba po chirurgicky provedeném bypassu

U třetiny žilních štěpů se vyvíjejí léze v jejich průběhu nebo v místě anastomózy, které vedou k ohrožení jejich průchodnosti. K trombóze venózního bypassu dochází většinou v průběhu prvního roku. Riziko je větší u konduktů menšího kalibru, u žil jiných než v. saphena a infrapopliteální anastomózy. Zatímco protidestičkové léky se používají běžně, neexistují žádné přesvědčivé důkazy o tom, která antitrombotická strategie je k udržení průchodnosti žilního štěpu nejúčinnější. Studie CASPAR neprokázala během jednoletého sledování přínos kombinace ASA + clopidogrel oproti ASA samotné u pacientů podstupujících bypass pod úrovní kolenního kloubu (tabulka 2). Warfarin lze zvážit u pacientů s nízkým rizikem krvácení a vysoce rizikovým konduitem (např. špatný odtok nebo opakovaný zákrok) na základě slabých důkazů o zlepšené průchodnosti (Bypass Oral antikoagulants or Aspirin trial) (tabulka 2). Dlouhodobá průchodnost infraingvinálních protetikých štěpů je nižší než u štěpů žilních. Z analýzy podskupin studie CASPAR vyplynulo, že DAPT je spojena s přínosem, co se týče okluze protetikého štěpu, revaskularizace, amputace nebo úmrtí, bez signifikantního zvýšení počtu výrazných krvácení. Antagonisté vitamínu K nezlepšili průchodnost protetikého štěpu, nicméně byli mírně prospěšní u žilních štěpů. Retrospektivní studie z jednoho centra naznačila, že antagonisté vitamínu K by mohli být spojováni s prodlouženou průchodností rizikových protetikých štěpů se špatným odtokem (tabulka 2).

Antitrombotická léčba po endovaskulárních procedurách

Výběr konkrétního léku, dávky a trvání antitrombotické léčby u endovaskulárních zákroků není jasný. V Cochraneově metaanalýze zahrnující 3 529 pacientů byla hodnocena antitrombotika pro prevenci restenózy nebo reokluze. Nebylo zjištěno snížení četnosti cílových ukazatelů ve skupině ASA + dipyridamol v porovnání se skupinou ASA + placebo (OR 0,69; 95% CI 0,44–1,10). DAPT se často používá po endovaskulárních výkonech s velkou variabilitou v délce podávání, obvykle mezi jedním a třemi měsíci. Guidelines ESC pro léčbu ICHDK doporučují DAPT (ASA + clopidogrel) na minimálně jeden měsíc po implantaci infraingvinálního stentu. Po implantaci stentu do infrapopliteálních tepen je často podávána DAPT po delší dobu, nicméně to není podloženo jasnými důkazy. Délka DAPT je primárně založena na extrapolaci dat z implantací stentu do koronárních tepen, což ale nemusí být adekvátní, protože u pacientů s ICHDK byla oproti pacientům s ICHS nalezena vyšší zbytková reaktivita destiček na adenosin-difosfát a kyselinu arachidonovou. Pacienti podstupující angioplastiku periferní tepny mohou mít slabší odpověď na ASA a clopidogrel než pacienti po perkutánní koronární intervenci. Studie MIRROR randomizovala 80 pacientů podstupujících femoropopliteální endovaskulární intervenci do dvou větví: na

pacienty užívající ASA vs. DAPT. Po šesti měsících bylo patrné významné snížení nutnosti revaskularizace původně intervenované tepny (target lesion revascularization, TLR) ve skupině DAPT (tabulka 2). Pacienti následně užívali ASA samotnou a počáteční rozdíl v TLR již ve 12. měsíci nebyl patrný. Nedávná retrospektivní analýza 693 pacientů po endovaskulární revaskularizaci prokázala, že DAPT užívaná po dobu šest a více měsíců byla nezávislým prediktorem sníženého rizika MACE (HR 0,61; 95% CI 0,40–0,93) a MALE (HR 0,55; 95% CI 0,38–0,77), bez významného zvýšení závažného krvácení. V jedné RCT zlepšila kombinace cilostazol + ASA tříletou cévní průchodnost oproti kombinaci ticlopidin + ASA (tabulka 2). Přesto není cilostazol v současné době uznán v Evropě jako antitrombotikum.

Kombinace antiagregační a antikoagulační medikace po periferní revaskularizaci

Studie VOYAGER-PAD hodnotila bezpečnost a účinnost kombinace antiagregační a antikoagulační medikace (dual pathway inhibition, DPI). Hodnocena byla kombinace rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně + ASA vs. ASA samotná. Podávání bylo zahájeno do deseti dnů po revaskularizaci u 6 564 pacientů podstupujících chirurgickou nebo endovaskulární revaskularizaci dolních končetin (tabulka 2). Přidání clopidogrelu bylo povoleno dle uvážení investigátorů až na šest měsíců. Při mediánu sledování 28 měsíců byl primární složený cílový ukazatel (akutní ischemie končetin, velká amputace, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) významně snížen při podání DPI v porovnání s ASA (15,5 % vs. 17,8 %, $p = 0,009$). Co se týče bezpečnosti, závažné krvácení (hodnocené dle TIMI) se vyskytlo u 2,65 % ve skupině DPI a u 1,87 % ve skupině s ASA ($p = 0,07$). Při projekci výsledků na populaci 10 000 pacientů by strategie DPI zabránila 181 primárním cílovým ukazatelům za cenu 29 závažných krvácivých příhod za rok. Přibližně 50 % pacientů v obou větvích studie dostávalo také clopidogrel, většinou po endovaskulární terapii. Přínos DPI nebyl závislý na clopidogrelu (primární cílový ukazatel: HR 0,85; 95% CI 0,71–1,01 s clopidogrelem oproti HR 0,86; 95% CI 0,73–1,01 bez clopidogrelu). Primární bezpečnostní cílový ukazatel se v obou skupinách nelišil (HR 1,32; 95% CI 0,78–2,24 s clopidogrelem vs. HR 1,55; 95% CI 0,88–2,73 bez clopidogrelu). Riziko závažného krvácení (kritéria Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu [ISTH]) bylo vyšší při podávání clopidogrelu po dobu delší než jeden měsíc a s časem se zvyšovalo. Vzhledem k tomu, že přidání clopidogrelu nebylo randomizované, nejsou aktuálně k dispozici data pro přímé srovnání strategie DPI a DAPT (ASA + clopidogrel). DAPT byla empiricky zavedena pro endovaskulární terapii a sekundárně doporučena na základě odborného konsenzu. DPI byla validována ve studii VOYAGER. Podávání DPI může být dle studie COMPASS beze změny prodlouženo v období po revaskularizaci s prokázaným přínosem na snížení MACE a MALE.

Renální a mezenterické tepny

Klíčová sdělení: Antitrombotická terapie při postižení renální a mezenterické tepny

- SAPT je indikována pro kardiovaskulární prevenci u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální nebo mezenterické tepny.
- DAPT je doporučena po dobu nejméně jeden měsíc po implantaci stentu do renální nebo mezenterické tepny.

Data o antitrombotické léčbě u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální nebo mezenterické tepny jsou vzácná, ale její použití je považováno za rozumné s ohledem na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s jakýmkoliv aterosklerotickým onemocněním (*viz doplňující materiály online*).

Pacienti s onemocněním periferních tepen a souběžnou indikací k perorální antikoagulaci

Klíčová sdělení: Antitrombotické strategie u pacientů s onemocněním periferních tepen a souběžnou indikací k perorální antikoagulaci

- Pokud pacient s onemocněním periferních tepen užívá léčebnou dávku antikoagulace z jiné indikace, měli bychom se obecně vyvarovat přidání protidestičkové léčby z důvodu rizika krvácení, s výjimkou stavů časně po perkutánní revaskularizaci.
- SAPT může být přidána k antikoagulační léčbě pacientům s vysokým rizikem trombózy, s přihlédnutím k riziku krvácení.

Pacienti s onemocněním periferních tepen mohou mít další onemocnění vyžadující podávání přechodné či trvalé antikoagulace. Pacienti s ICHDK mají zvýšené riziko fibrilace síní. Tato arytmie se vyskytuje u > 10 % pacientů hospitalizovaných s ICHDK a je spojena se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody, amputace a mortality. Pacienti s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen mají již podle definice skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$, a je u nich tak indikována antikoagulační terapie. Ve studii ROCKET AF byl při srovnání rivaroxabanu s warfarinem u pacientů s ICHDK zjištěn stejný benefit pro primární cílový ukazatel, ale s větším počtem krvácení u rivaroxabanu než u warfarinu (HR 1,40; 95% CI 1,06–1,86, $p = 0,037$). Nicméně žádný významný rozdíl v počtech závažných krvácení mezi rivaroxabanem a warfarinem nebyl zjištěn u pacientů s ICHS nebo ICHDK v jiné retrospektivní studii (HR 1,13; 95% CI 0,84–1,52). Ke stejnému závěru při srovnání apixabanu a warfarinu v podskupině s ICHDK došla studie ARISTOTLE (HR 1,05; 95% CI 0,69–1,58). V celonárodní kohortové studii na Tchaj-wanu byla dokumentována nižší míra krvácení u přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) než u warfarinu (HR 0,64; 95% CI 0,50–0,80), zřejmě kvůli užívání nižších dávek u čínských pacientů. Vzhledem k absenci specifických studií u pacientů s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen jsou DOAC preferována před

warfarinem. Neexistuje žádné solidní zdůvodnění pro přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanci u pacientů s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen. Studie zahrnující 14 199 hospitalizovaných pacientů s fibrilací síní, srdečním selháním a koexistující ICHS nebo ICHDK prokázala, že přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanci nesnížilo oproti warfarinu samotnému počet ischemických příhod, ale zvýšilo riziko krvácení. V RCT s pacienty s ICHS a fibrilací síní přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanci nesnížilo MACE, ale zvýšilo počet krvácení. Proto doporučujeme rutinně nepřidávat protidestičkovou terapii k perorálnímu antikoagulanci u pacientů vyžadujících léčebné dávky antikoagulační medikace. V případě implantace stentu do periferní tepny není dostatek důkazů pro výběr optimální antitrombotické léčby. U pacientů na léčebné dávce antikoagulace doporučujeme krátkodobou SAPT. Doba podávání této kombinace by měla být co nejkratší (jeden měsíc), v závislosti na klinické indikaci a riziku krvácení; v případě vysokého rizika krvácení by měla být zvolena nejnižší dávka DOAC schválená pro prevenci cévní mozkové příhody. Recentní metaanalýza čtyř RCT porovnávající kombinaci DOAC + clopidogrel s trojkombinací warfarin + ASA + clopidogrel u pacientů podstupujících implantaci stentu do koronární tepny prokázala, že duální léčba snižuje krvácení o 34 % při zvýšení rizika trombózy ve stentu o 59 %. Za pozornost stojí, že závažné a/nebo klinicky významné krvácení se vyskytovaly více než třikrát častěji než ischemické příhody. Díky extrapolaci těchto důkazů na pacienty s onemocněním periferních tepen, což je stav, při kterém je riziko okluzivní trombózy ve stentu obecně nižší, doporučujeme léčbu pacientů s fibrilací síní podstupujících implantaci stentu do periferní tepny pomocí kombinace DOAC + clopidogrel na jeden měsíc, s přidáním ASA (tedy trojkombinací) pouze u vybraných pacientů s nejvyšším rizikem trombózy ve stentu (např. předchozí trombóza stentu, velmi nízký průtok ve stentu na konci intervence). Naopak pokud je riziko krvácení vysoké, má být doporučena pouze samotná antikoagulace.

Riziko krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen

Před nasazením antitrombotické léčby je nezbytné vyhodnocení rizika krvácení. Pacienti s onemocněním periferních tepen mají obecně vyšší riziko krvácení v porovnání s běžným pacientem s ICHS, ačkoliv je dat o riziku krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen málo. Skóre, jako je HAS-BLED, mají u těchto pacientů slabý prognostický přínos. Recentně bylo validováno skóre Academic Research Consortium High Bleeding Risk (ARC-HBR) u pacientů s ICHS podstupujících koronární intervenci, nebylo ale doposud validováno u pacientů s onemocněním periferních tepen. Ke stanovení rizika krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen bylo učiněno několik pokusů, jež jsou shrnuty v tabulce 3. Vliv inhibitorů protonové pumpy na snížení krvácení do gastrointestinálního traktu u pacientů s onemocněním periferních tepen hodnotila

Tabulka 3 – Faktory spojené se zvýšeným rizikem krvácení u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin

Studie	Soubor pacientů	Definice krvácení	Externí validace	Prediktivní proměnné								Užívaná medikace	Jiné	
				Věk	Ženské pohlaví	Etnicita/ globální zastoupení	Diabetes	HTN/TK	Kouření	HLP	Srdeční selhání			Anamnéza krvácení
Studie navrhující skóre určující riziko krvácení u pacientů s ICHDK														
Registr REACH	68 236 pacientů s aterosklerotickou nebo rizikem jejího vzniku	Nefatální ICH, krvácení vedoucí k hospitalizaci a/nebo transfuzi	Ano	x			x	x	x	x		Antitrombotická medikace		
Spiliopoulos et al.	530 pacientů s endovaskulární terapií pro ICHDK	Malé a velké krvácení	Ne	x	x			x				DAPT	Obezita, antegradní přístup	
COMPASS	27 390 pacientů s ICHS/PAD	Kritéria ISTH (závažné krvácení)	Ano	x	x	x	x	x	x	x	x	Antitrombotická medikace	Polyvaskulární postižení	
Jiné studie														
Cea Soriano et al.	28 484 pacientů s ICHDK v primární péči ve Velké Británii	ICH, krvácení do GIT	Ne					x	x			x	Antikoagulační léčba, NSA, protidestičkové léky	Vředová gastroduodenální choroba
EUCLID	13 885 pacientů se symptomatickou ICHDK	Kritéria TIMI (závažné krvácení)	Ne	x		x						Beta-blokátory	Rutherfordova třída	

DAPT – duální protidestičková léčba; GIT – gastrointestinální trakt; HLP – hypercholesterolemie; HTN – hypertenze; ICH – intrakraniální krvácení; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; ISTH – Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu; NSA – nesteroidní antiflogistika; PAD – onemocnění periferních tepen; TK – krevní tlak.

pouze jedna studie – ve studii COMPASS nebyl zjištěn signifikantní pokles v složeném cílovém ukazateli krvácení do horní části zažívacího traktu (HR 0,88; 95% CI 0,67–1,15), ale bylo dokumentováno snížení počtu krvácení způsobené gastrointestinálními lézemi u pacientů s pantoprazolem v rámci sekundárního cílového ukazatele (HR0,52; 95% CI 0,28–0,94).

Závěr

Klinické studie z několika posledních let podstatně prohloubily naše znalosti o antitrombotické terapii u pacientů s onemocněním periferních tepen. Grafický abstrakt schematicky shrnuje optimalizované strategie podle lokalizace onemocnění. Složitější případy s rozporuplným poměrem rizika ischemie a krvácení by nicméně měly být probrány případ od případu v multidisciplinárním týmu s přihlédnutím k preferencím pacienta. Protože riziko ischemie i krvácení se u jednotlivých pacientů v čase mění, je zcela nezbytné strategii antitrombotické léčby pravidelně přehodnocovat.

Literatura*

1. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Eur Heart J 2021;42:4013–4024.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.

Doplňující materiál

Doplňující materiál je k dispozici v European Heart Journal online.



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Zpráva o knize

Abstrakta odborných akcí

Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC – vzor poctivého lékaře a skvělého vědce



Obr. 1 – Profesor Gregor na Špicberkách (2010)

Pavel Gregor se narodil 12. ledna 1952 v Poličce a tento kraj svého dětství nesmírně miluje. Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy a univerzitě zůstal věrný po celý svůj profesní život. Po promoci v roce 1976 nastoupil na II. interní kliniku Lékařské fakulty hygienické a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady jako lékař a vědecký aspirant. Jako jeden z pionýrů nové metody se začal věnovat echokardiografii a výzkumně se přitom zaměřil na onemocnění srdečního svalu – na kardiomyopatie. Řada jeho poznatků byla již v 80. letech 20. století publikována v západních odborných časopisech (což tehdy nebylo pro vědce z východní Evropy jednoduché). Zejména šlo o unikátní objevy související s hypertrofickou kardiomyopatií (např. zjištění, že EKG známky předcházejí rozvoj hypertrofie zjistitelné morfologickým zobrazením) nebo o popis změn srdečního svalu při sarkoidóze nebo při diabetu. Jeho SCI činí 5 900 a jeho h-index je 21. Pavel Gregor vychoval celou řadu mladých lékařů i vědeckých pracovníků. Mezi jeho žáky patří i dnešní profesori či docenti: Petr Toušek, Pavel Osmančík, Karol Čurila a další. Podílel se na vzniku Kardiocentra 3. LF UK a FNKV i na vzniku Kardiologické kliniky na této fakultě a v nemocnici. Po dobu 20 let působil jako zástupce přednosta této kliniky.

Zde si dovoluji malou osobní odbočku. Na kliniku jsem nastoupil tři roky po Pavlovi a od počátku jsme sdíleli (ještě s kolegy Milanem Kmentem, Jirkou Novotným a Pepou Pekárkem) lékařský pokoj. V té době klinika získala (jako první v celém Československu) dvourozměrný echokardiograf Smith Kline Instruments – z dnešního pohledu neuvěřitelně primitivní mechanicky vibrující jen 30stupňový sektor. Přednosta kliniky prof. Víšek a vedoucí kar-

diologického oddělení doc. Červenka pověřili právě Pavla a mne, abychom se s přístrojem naučili pracovat. S tou dobou máme spojenou také řadu humorných zážitků i omylů, ale vrhli jsme se do toho s obrovským nadšením a elánem. Nesmírně nás to bavilo a současně jsme v tom viděli zcela mimořádnou příležitost ke startu naší profesní dráhy. Stali jsme se opravdovými přáteli a toto přátelství nám vydrželo celý život. Nikdy se z nás nestali soupeři, byť jsme po dlouhou řadu let byli „dva kohouti na smetišti“ – vždy naše přátelství bylo hodnotou nejvyšší. Když se nám společně (s přispěním Martina Herolda a Rudolfa Špačka) podařilo v roce 2001 založit ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a na 3. lékařské fakultě novou Kardiologickou kliniku, Pavel – který byl profesorem dříve než já – na místo přednosta této kliniky neaspiroval (byť na něj měl jakožto starší z nás dvou morální právo) a stal se mým zástupcem. Naše pevné přátelství se neslo i mimo pracovní oblast – společně jsme trávili některé dovolené v horách: Kordillery v Chile a v Peru, Island, Špicberky (obr. 1), samozřejmě Alpy aj.

Po 44 letech nepřetržité práce na klinice se profesor Gregor rozhodl odejít ke 30. 11. 2020 do důchodu a užívat si zaslouženého odpočinku při projíždkách na své oblíbené motorce po krásách české země – zejména okolí svého rodiště Poličky a krás Šumavy, kde má nyní chalupu. Se svými spolupracovníky zůstává v přátelském kontaktu. Od rektora Univerzity Karlovy prof. Zímy obdržel univerzitní medaili za zásluhy o rozvoj Univerzity Karlovy (obr. 2).

Pavle, z celého srdce Ti přeji pevné zdraví, hodně radosti z těch činností, které Tě baví, a též ať máš radost z Tvých početných vnoučat.

Petr Widimský



Obr. 2 – Profesor Gregor s medailí Univerzity Karlovy (2020)



Pan profesor MUDr. Pavel Gregor, DrSc., slaví životní výročí

V lednu 2022 oslaví sedmdesáté narozeniny pan profesor MUDr. Pavel Gregor, DrSc., dlouholetý zástupce přednosty Kliniky kardiologie a později Kardiocentra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Souhrn jeho životní dráhy je uveden v článku jeho spolupracovníka a životního přítele profesora Petra Widimského. Chceme se tedy připojit ke gratulaci za výbor České kardiologické společnosti, jehož byl od roku 1990 dvakrát členem po dvě volební období, dále byl také členem výboru Pracovních skupin echokardiografie, kardiovaskulární farmakoterapie, chlopenní a vrozené vady v dospělosti. Kromě rozsáhlé práce v české kardiologii byl i členem širšího vědeckého výboru Euro-Echo a redakčních rad celé řady odborných časopisů, byl členem oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka Univerzity Karlovy a Akademie věd, Oborové komise pro kardiologii České lékařské komory. Je autorem nebo spoluautorem 414 prací v našem i zahraničním písemnictví, 12 monografií, byl mimořádně úspěšný jako jeden z prvních pracovníků v oblasti echokardiografie v Československu. Na odborných akcích vždy představoval klidnou sílu

špičkového kardiologa, s nímž byla radost diskutovat – na vědecké pole vstoupil již jako mladý kardiolog, který se v soutěži na dni mladých kardiologů – v té době prestižní kardiologická akce (1981) – umístil na třetím místě, o tři roky později pak vyhrál podobnou soutěž mladých internistů. Je čestným členem České kardiologické společnosti, v roce 2017 dostal cenu České kardiologické společnosti za celoživotní přínos v kardiologii a v roce 2020 stříbrnou medaili Univerzity Karlovy za celoživotní dílo. Radost mu dělají jak jeho děti – syn lékař a dcera psycholožka, tak již řada vnoučat, rád překvapí také tím, že stále rád vyráží na klidné jízdy na jeho oblíbeném harleyi.

Milý Pavle, dovol mi popřát za sebe, za výbor ČKS i mnoho Tvých přátel kardiologů, kteří Tě mají rádi, abys zůstal stále tak milý a zdravý a užíval si i v dalších letech radostí, které si Tě najdou.

*Srdečně,
Michael Aschermann*



Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Ondřej Ludka a kolektiv: Léčba kardiovaskulárních onemocnění

Praha, Grada Publishing, 2020, 234 stran.

Druhé, doplněné a aktualizované vydání, formát 245 × 170 mm, vázaný, barevný výtisk.

ISBN: 978-80-271-1865-6 (ePub).

ISBN: 978-80-271-1864-9 (pdf).

ISBN: 978-80-271-2931-7 (print).

Cena: 310 Kč.

Druhé, doplněné a aktualizované vydání knihy upoutá na první straně tuhých, omyvatelných desek stylizovaným obrázkem srdce, v jehož středu je nápis „*Salus aegroti suprema lex*“ („Zdraví nemocného je nejvyšším zákonem“). Tento nápis je ovšem známý: vyhotoven zlatými písmy je nad vchodem do ředitelství Lékařské fakulty v Lübecku i na emblému Lékařské univerzity v Grazu. Abychom nemuseli chodit tak daleko, nalezneme ho na bronzové desce na čelní stěně Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, vedle informace, že se císař Josef II. zasloužil o vznik této nemocnice.

Autoři-editoři této knihy jsou naši významní kardiologové, a tak není překvapením, že již první vydání (bylo představeno na Výročním sjezdu České kardiologické společnosti v roce 2018) bylo úspěšné. Nepochybuji, že tomu bude i u tohoto vydání, protože si to opravdu zaslouží.

Čtyři hlavní autoři-editoři přizvali k napsání některých kapitol dalších 17 spoluautorů, vyjma dvou, z Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

Obsah tvoří 20 samostatných kapitol řazených v tomto pořadí: 1. Léčba hypertenze (12 s.), 2. Léčba srdečního selhání (38 s.), 3. Léčba hypertrofické kardiomyopatie (6 s.), 4. Léčba chronické ischemické choroby srdeční (10 s.), 5. Léčba akutního koronárního syndromu (11 s.), 6. Léčba poruch srdečního rytmu (31 s.), 7. Léčba srdečních zánětů (16 s.), 8. Léčba žilní trombózy (6 s.), 9. Léčba ischemické choroby dolních končetin (4 s.), 10. Léčba plicní embolie (10 s.), 11. Léčba spánkové apnoe (5 s.), 12. Léčba plicní hypertenze (14 s.), 13. Léčba erektilní funkce (*dysfunkce? pozn. rec.*) (4 s.), 14. Léčba po transplantaci srdce (6 s.), 15. Léčba dyslipoproteinemie (8 s.), 16. Léčba a prevence diabetes mellitus a kardio-

vaskulárních onemocnění (7 s.), 17. Problematika adherence (compliance) a polypragmatie v kardiologii (5 s.), 18. Co by měl vědět kardiolog o hodnocení klinických studií (18 s.), 19. Paliativní léčba v kardiologii (11 s.) a 20. Léčba přidružených onemocnění u srdečního selhání (7 s.). Literatura je uváděna za každou kapitolou, seznam zkratek najde čtenář za obsahem knihy. Kvalitní třířadový rejstřík (4,5 s.), v němž se bude dobře a lehce hledat, a český i anglický souhrn knihu uzavírají. Text je doplněn 85 tabulkami a 35 názornými dvoubarevnými obrázky velmi dobré kvality.

Vlastní odborný text je téměř bezchybný, v rejstříku je několik drobných nevýznamných chyb. Jednotlivé kapitoly se liší rozsahem, stylem i úrovní, při 21 autorech to nemůže být ani jiné. Druhá a osmnáctá kapitola jsou zbytečně rozsáhlé. Informačně jsou ale všechny kapitoly velmi dobré úrovně a respektují guidelines České kardiologické a České angiologické společnosti ČLS JEP.

Komu knihu doporučit?

Je určena především kardiologům a angiologům, jak klinickým, tak i ambulantním. Vhodná je i pro interní konziliáře na různých pracovištích. Přináší totiž aktualizované informace o léčbě jak kardiologických, tak angiologických onemocnění. Rozsahem je vhodná i pro lékaře ambulantní sféry, kteří nemají nikdy času nazbyt a z tohoto důvodu rozsáhlé monografie odmítají.

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,
III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: jvpetr@email.cz



XIX. konference České asociace akutní kardiologie

Hotel Thermal, Karlovy Vary, 5.–7. 12. 2021

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – LÉKAŘI

■ PROGNOSTICKÝ VÝZNAM SKÓRE SCAI U PACIENTŮ S INFARKTEM MYOKARDU KOMPLIKOVANÝM DEFEKTEM SEPTA KOMOR

Holek M, Benák A, Šramko M, Kettner J, Kautzner J

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Akutní koronární syndromy

Úvod: Defekt septa komor (DSK) je obávanou komplikací infarktu myokardu (IM) zhoršující prognózu nemocných. Cílem této práce bylo posoudit prognostický význam nového skórovacího systému SCAI pro predikci roční mortality u pacientů s IM komplikovaným DSK.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 102 konsekutivních pacientů s DSK při IM v letech 1998–2020. Roční přežití nemocných bylo porovnáváno v závislosti na retrospektivně hodnocené vstupní a nejhorší dosažené třídě SCAI (A–E dle klinických, laboratorních a hemodynamických ukazatelů) a dalších klinických faktorech. Vztah mortality a třídy SCAI byl hodnocen pomocí analýzy rozptylu (ANOVA).

Výsledky: Roční mortalita korelovala s nejhorší dosaženou třídou SCAI během prvního týdne hospitalizace (A: 8 %, B: 11 %, C: 47 %, D: 78 %, E: 89 %; $p < 0,001$), nikoliv však s třídou SCAI v čase diagnózy DSK (A: 40 %, B: 46 %, C: 67 %, D: 77 %, E: 83 %; $p = 0,056$). Z ostatních vstupních parametrů jsme u zemřelých pozorovali významně nižší ejekční frakci levé komory (40 ± 11 % vs. 45 ± 12 %; $p = 0,044$) a častější použití umělé plicní ventilace (48 % vs. 13 %; $p = 0,012$), vazopresorické podpory (60 % vs. 32 %; $p = 0,008$), inotropní podpory (67 % vs. 33 %; $p = 0,001$) nebo mechanické srdeční podpory (63 % vs. 34 %; $p = 0,008$). Rozsah koronárního postižení a lokalizace IM/DSK se mezi přeživšími a zemřelými nelišily. Použití mechanické srdeční podpory (IABK: 55 pts, ECMO: 5 pts, ECMO + IABK: 10 pts) korelovalo se vstupní třídou SCAI (A: 36 %, B: 71 %, C: 83 %, D: 85 %, E: 83 %; $p = 0,002$) i nejhorší dosaženou třídou SCAI (A: 0 %, B: 55 %, C: 79 %, D: 100 %, E: 79 %; $p < 0,001$). Stran načasování chirurgického řešení jsme zaznamenali kratší čas mezi diagnózou DSK a operací u zemřelých (medián 4 vs. 13 dní; $p = 0,001$).

Závěr: Nový skórovací systém SCAI pro závažnost kardiogenního šoku je vhodný k průběžnému posouzení prognózy pacientů s IM komplikovaným DSK.

■ CARDIAC ARREST CENTRUM: SROVNÁNÍ IMPLEMENTACE METODIKY CENTRALIZACE PÉČE V OSMILETÉM SLEDOVÁNÍ

Karásek J¹, Polášek R¹, Seiner J¹, Slezák J², Boušková K², Kadlečková L², Baumgartner O², Ošťádal P³

¹ Kardiocentrum, KN Liberec, Liberec, ² Kardiocentrum, 3. LF UK, ³ Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Srdeční zástava

Úvod: V Libereckém kraji se systém centralizace péče o pacienty po mimonemocniční zástavě (OHCA) realizuje od května 2016.

Cíl: Porovnat populaci, etiologii zástav, přežívání a neurologický stav u skupiny selektovaných pacientů před centralizací péče a skupiny neselektovaných pacientů po vzniku centra.

Metodika: Prospektivní registr všech OHCA přijatých od 1. 1. 2013 do 1. 5. 2016 (selektovaná skupina zástav s vysoce suspektní ischemií myokardu) a od 1. 5. 2016 do 31. 12. 2020 (skupina centrové péče – neselektované OHCA). Do první skupiny byli zařazeni pacienti po obnově oběhu na základě vysokého podezření z akutního koronárního syndromu a potenciálního profitu z urgentní SKG (zejména pacienti s elevací úseku ST na EKG a iniciálně fibrilací komor). Do druhé skupiny byli zařazeni pacienti podle jednotného protokolu OHCA (všechny náhlé zástavy suspektně kardiální a ty bez jasné příčiny bez ohledu na EKG a rytmus).

Výsledky: Celkem bylo do naší studie zařazeno 386 pacientů: 147 ve skupině preCAC (před Cardiac Arrest Center) a 239 CAC. Ve skupině CAC bylo přijato o 16,2 % víc za měsíc než v preCAC. Základní charakteristika je uvedena v tabulce 1, oba soubory se lišily v iniciálním defibrilovatelném rytmu a délce laické resuscitace (TANR). V multivariální analýze byly jako nezávislé prediktivní faktory 30denní mortality identifikovány: nedefibrilovatelný rytmus, věk a doba do ROSC (tabulka 4). V tabulce 2 jsou uvedeny etiologie zástav a terapeutické intervence. Ve skupině CAC bylo překvapivě více AKS, PCI, a dokonce STEMI. Roční follow-up zatím není dokončen (tabulka 3).

Závěr: Metodika CAC zvýšila příjem pacientů po OHCA o 16,2 %. I když jde o prognosticky závažnější pacienty (nižší incidence defibrilovatelného rytmu), 30denní přežívání a dobrý neurologický výsledek zůstává nezměněn. Metodika centra CAC významně zvýšila poměr zástav s kardiální etiologií, včetně STEMI a PCI.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky

	PreCAC	CAC	Hodnota <i>p</i>
Muži, <i>n</i> (%)	117 (79,6)	182 (76,2)	0,45
Věk, průměr (± SD)	62,8 (13,1)	62,7 (14)	0,94
Defibrilovatelný rytmus, <i>n</i> (%)	111 (78,7)	158 (68,7)	0,042
TANR (%)	101 (68,7)	163 (68,2)	0,29
TANR, medián (IQR 25–75) min	10 (5–10)	7 (5–10)	0,008
ROSC, medián (IQR 25–75) min	18 (10–28)	18 (12–25)	0,81
Zástava před svědky, <i>n</i> (%)	125 (85)	206 (86,2)	0,77

IQR – mezikvartilové rozpětí; ROSC – obnova spontánního oběhu; SD – směrodatná odchylka; TANR – telefonicky asistovaná resuscitace.

Tabulka 2 – Etiologie zástav a terapeutické intervence

	PreCAC	CAC	Hodnota <i>p</i>
Kardiální etiologie, <i>n</i> (%)	101 (68,7)	187 (78,2)	0,04
AKS, <i>n</i> (%)	69 (47)	134 (52,3)	0,09
STEMI, <i>n</i> (%)	43 (29,3)	95 (39,7)	0,0043
TTM, <i>n</i> (%)	75 (51)	215 (90)	< 0,0001
SKG, <i>n</i> (%)	95 (64,6)	174 (72,8)	0,11
PCI, <i>n</i> (%)	52 (35,4)	113 (47,3)	0,03
ICD, <i>n</i> (%)	33 (22,4)	53 (22,2)	0,99

AKS – akutní koronární syndrom; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PCI – perkutánní koronární intervence; SKG – selektivní koronarografie; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; TTM – kontrola tělesné teploty.

Tabulka 3 – Follow-up

	PreCAC	CAC	Hodnota <i>p</i>
JIP, medián (IQR 25–75) dní	7 (4–14)	6 (2–13)	0,04
UPV, medián (IQR 25–75) dní	4 (1–7)	3 (1–7)	0,03
Třicetidenní přežívání	93 (63,3)	131 (54,8)	0,11
CPC 1, 2 (30. den)	75 (59,5)	99 (51)	0,13

CPC – dobrý neurologický stav; JIP – jednotka intenzivní péče; UPV – umělá plicní ventilace.

Tabulka 4 – Multivariantní analýza – nezávislé prediktivní faktory 30denní mortality

	Poměr šancí (OR)	95% CI
Nedefibrilovatelný rytmus	11,86	5,62–25,04
Věk	1,068	1,03–1,09
ROSC	1,08	1,05–1,11

CI – interval spolehlivosti; ROSC – obnova spontánního oběhu.

■ ČASOVÝ VÝVOJ 30DENNÍ MORTALITY AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIE

Kleissner M, Vojtěčková L, Kettner J, Kautzner J,
Šramko M

*Klinika kardiologie, Institut klinické
a experimentální medicíny, Praha*

Varia

Východiska: Aktuální data o 30denní mortalitě pacientů s akutní plicní embolií (PE) chybí.

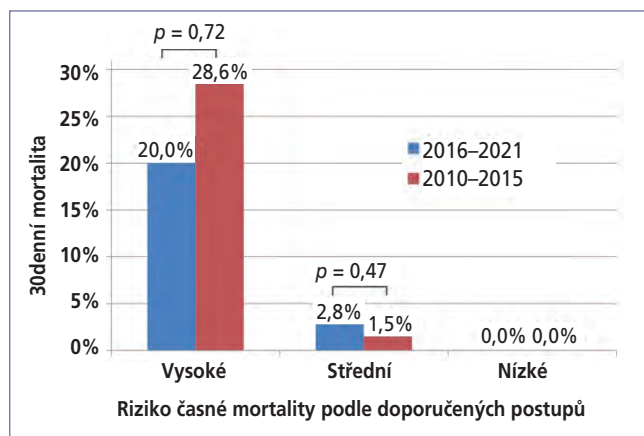
Cíl: Porovnat 30denní mortalitu mezi recentní a historickou kohortou pacientů léčených pro PE.

Metody: Retrospektivně jsme analyzovali klinická a zobrazovací data 400 konsekutivních pacientů, kteří byli přijati na naši kliniku pro PE mezi únorem 2010 a dubnem 2021. Ze souboru byli vyloučeni pacienti s mimonemocniční zástavou oběhu, u nichž nebylo dosaženo návratu spontánní cirkulace (*n* = 14). Byla srovnána 30denní mortalita mezi pacienty přijatými před lednem 2016 (*n* = 178) a po lednu 2016 (*n* = 222). Pacienti byli klasifikováni jako PE s nízkým, středním a vysokým klinickým rizikem podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti z roku 2019.



Výsledky: Diagnóza PE byla založena na výpočetní tomografii (86 %), ventilačně perfuzním plicním skenu (7 %), echokardiografií (7 %) a výsledku pitvy (1 %). Většina pacientů byla stratifikována do skupiny PE se středním rizikem (313 [78 %]), následovala PE s nízkým (46 [12 %]) a vysokým rizikem (41 [10 %]). Rizikový profil se nelišil mezi recentní a historickou kohortou pacientů (79 % vs. 77 % pro střední riziko, 12 % vs. 11 % pro nízké riziko a 9 % vs. 12 % pro vysoké riziko, všechna $p = \text{NS}$). Sedmnáct (4 %) pacientů zemřelo během 30 dní od přijetí do nemocnice: deset pacientů s PE s vysokým rizikem (24 %), sedm se středním rizikem (2 %) a žádný (0 %) s nízkým rizikem ($p < 0,0001$). Mezi recentní a historickou kohortou nebyl rozdíl v 30denní mortalitě (9 [4 %] vs. 8 [4 %], $p = 0,83$). V multivariální regresní analýze byla asociována s vyšší 30denní mortalitou pouze iniciální přítomnost obrazu kardiogenního šoku.

Závěr: Tricetidenní mortalita pacientů s PE s nízkým a středním rizikem je nižší než reportovaná v minulosti a nemění se v průběhu poslední dekády. PE s vysokým rizikem je asociována s 24% 30denní mortalitou.



Tricetidenní mortalita v recentní a historické kohortě

■ EFEKT EXTRAKORPORÁLNÍ KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE NA PŘEŽITÍ PACIENTŮ S REFRAKTERNÍ SRDEČNÍ ZÁSTAVOU: POST-HOC ANALÝZA STUDIE PRAGUE OHCA

Rob D¹, Šmalcová J¹, Kovárník T¹, Šmíd O¹, Kaválková P², Franek O², Huptych M³, Komárek A⁴, Bělohávek J¹

¹ II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, Praha; ² Zdravotnická záchranná služba Praha; ³ Český institut informatiky, robotiky a kybernetiky, ČVUT; ⁴ Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky, Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Srdeční zástava

Úvod: Přežití pacientů s refrakterní srdeční zástavou je za použití konvenčních metod resuscitace velice nízké. Použití extrakorporální kardiopulmonální resuscitace (ECPR) při které dochází k napojení venoarteriální extrakorporální membránové oxygenace (VA-ECMO) během resuscitace, je slibnou

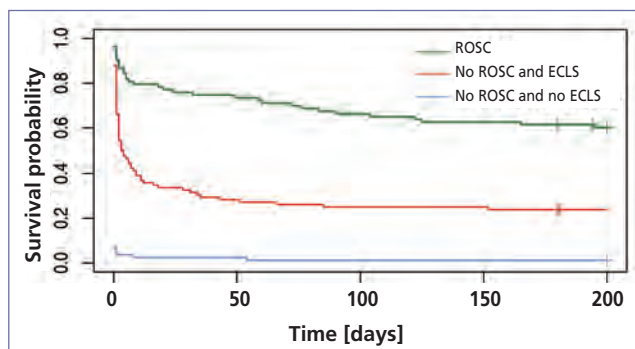
metodou ke zvýšení šancí na přežití u této skupiny pacientů. Data podporující použití této metody jsou však omezená.

Metodologie: V této post-hoc analýze prospektivní randomizované studie Prague OHCA jsme porovnávali 180denní přežití pacientů dle návratu spontánní cirkulace a dle použití metody ECPR pomocí Kaplanovy–Meierovy analýzy a multivaričního regresního Coxova modelu.

Výsledky: Ve studii bylo randomizováno a analyzováno 256 pacientů s refrakterní mimonemocniční srdeční zástavou. Celkem 83 pacientů (32 %) zaznamenalo návrat spontánní cirkulace během pokračující rozšířené resuscitace/při transportu do nemocnice, 92 pacientů (36 %) nemělo návrat cirkulace a bylo napojeno na ECMO, 81 pacientů (32 %) nemělo návrat cirkulace a nebylo napojeno na ECMO. Stoosmdesátidenní přežití pacientů se spontánním návratem cirkulace před nemocnicí bylo 61,5 %, u pacientů bez návratu cirkulace napojených na ECMO 23,9 % a u pacientů bez návratu cirkulace před nemocnicí bez použití metody ECMO pouze 1,2 % (log rank $p < 0,001$) (obr. 1). I po adjustaci na hlavní resuscitační charakteristiky v multivaričním modelu bylo použití metody ECMO spojeno se zvýšenou šancí na přežití v porovnání s pacienty bez použití ECMO.

Závěr: Použití metody extrakorporální membránové resuscitace je spojeno se zvýšenou šancí na 180denní přežití u pacientů s refrakterní srdeční zástavou, u kterých nedojde k návratu spontánní cirkulace v terénu či při transportu do nemocnice.

Tato práce byla podpořena MZ ČR-RVO („Všeobecná fakultní nemocnice v Praze – VFN, 00064165“).



Overall survival by ROSC and ECLS, $p\text{-value} < 0.001$

■ VLIV ZAVEDENÍ ECPR DO RUTINNÍ PRAXE NA DOSTUPNOST A FUNKCI DÁRCOVSKÝCH ORGÁNŮ

Šmalcová J¹, Rusinová K², Ortega-Deballon I³, Pokorná E⁴, Franěk O⁵, Balík M², Knor J⁶, Kaválková P¹, Rob D¹, Pudil J¹, Huptych M¹, Šmíd O¹, Bělohávek J¹

¹ Koronární jednotka, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, Praha; ² KARIM, VFN a 1. LF UK, Praha; ³ La Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, Spain; ⁴ Institut klinické a experimentální medicíny, Praha; ⁵ Zdravotnická záchranná služba Praha, Praha; ⁶ Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Kladno

Mechanické podpory oběhu

Úvod: Srdeční zástava, která nevede k obnově spontánní cirkulace při použití standardní resuscitační péče, má závažnou prognózu. V případech refrakterní srdeční zástavy může zvýšit šanci na přežití použití mimotělní orgánové podpory (ECPR). I přes tuto péči část pacientů dospěje do stadia smrti mozku nebo se stávají dárči po nezvratné zástavě oběhu. Tito pacienti představují důležitý zdroj potenciálních a následně realizovaných orgánových dárců.

Metody: V rámci populace pacientů přijatých do VFN pro srdeční zástavu byl retrospektivně hodnocen rozdíl mezi obdobím před zavedením ECPR (2007–2011) a po zavedení ECPR (2012–2020). Byl porovnán počet referovaných a akceptovaných dárců, množství odebraných orgánů a jejich roční a pětileté přežití.

Výsledky: V období před zavedením ECPR bylo referováno 11 potenciálních dárců, z nichž bylo následně sedm akceptováno. Po zavedení metody ECPR se počet referovaných dárců zvýšil na 80 a z nich bylo akceptováno 41. Počet darovaných orgánů v uvedených periodách byl 18 vs. 119, což odpovídá počtu orgánů 3,6 vs. 13,2 ($p = 0,033$) za rok. Jednoleté přežití transplantovaných orgánů v uvedených obdobích bylo 94,4 % vs. 99,2 %, pětileté přežití 94,4 % vs. 95,9 %. Přežití orgánů od dárců po standardní resuscitaci v porovnání s dárči po ECPR bylo srovnatelné po jednom roce (98,8 % vs. 97,8 %) i po pěti letech (89,5 % vs. 88,9 %). V žádném z případů nedošlo k úmrtí pacienta z důvodu selhání graftu.

Závěr: Zřízení velkokapacitního ECPR centra poskytuje nejen vysoce specializovanou a kvalitní péči pacientům po srdeční zástavě, ale v případě, že léčba není úspěšná, může vést ke zvýšení počtu potenciálních a následně akceptovaných dárců orgánů.

Délka přežívání získaných orgánů je v jednoletém i pětiletém přežití srovnatelná a zcela nezávislá na předchozím způsobu léčby (CPR vs. ECPR).

AKUTNÍ HEMODYNAMICKÝ EFEKT EXOGENNĚ NAVOZENÉ KETÓZY U PACIENTŮ S DEKOMPENZOVANÝM SRDEČNÍM SELHÁNÍM A SYNDROMEM NÍZKÉHO SRDEČNÍHO VÝDEJE – PILOTNÍ VÝSLEDKY STUDIE KADHEF

Šramko M, Melenovský V, Benák A, Holec M, Kleissner M, Pazderník M, Kautzner J

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Srdeční selhání a kardiogenní šok

Úvod: U chronického srdečního selhání (CHSS) dochází ke zvýšení utilizace ketolátů v myokardu. Cílem této práce bylo posoudit akutní hemodynamický efekt ketózy navozené podáním ketolátky 3-hydroxybutyrát (3-OHB) u pacientů s akutně dekompenzovaným CHSS a syndromem nízkého srdečního výdeje.

Metodika: Do studie byli zařazeni pacienti s dekompenzovaným CHSS, kteří vyžadovali inotropní podporu nejméně 24 hodin před zařazením (milrinon, $0,5 \pm 0,1 \mu\text{g/kg/min}$). Pacientům byl v tříhodinových intervalech podáván perorální

roztok monoesteru 3-OHB (25 g v 65 ml roztoku; H.V.M.N Ketone Ester, H.V.M.N, USA) do celkové dávky 75 g. Sérová koncentrace 3-OHB a hemodynamické parametry (Swanův–Ganzův katétr s kontinuální termodilucí) byly měřeny před podáním a během 24 hodin po podání 3-OHB. Cílovým parametrem byla změna srdečního indexu (CI).

Výsledky: Studijní soubor tvořilo pět mužů a dvě ženy s CHSS na podkladě dilatační kardiomyopatie (věk: 58 ± 6 let; ejekční frakce levé komory: $20 \pm 5 \%$). Vstupní sérová koncentrace 3-OHB byla $0,4 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$ (norma: $< 0,6 \text{ mmol/l}$). Mírná ketóza byla navozena ve všech případech již během první hodiny po podání studijního roztoku ($1,8 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$). Maximální sérová koncentrace 3-OHB ($2,5 \pm 0,8 \text{ mmol/l}$) byla dosažena v mediánu 5. hodině (IQR 2–7). V souvislosti s navozením ketózy se u žádného pacienta neobjevily klinické komplikace. Během prvních tří hodin po podání 3-OHB došlo k nárůstu CI o $0,9 \pm 0,6 \text{ l/min/m}^2$ oproti výchozím hodnotám ($3,4 \pm 0,9$ vs. $2,5 \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$; relativní nárůst $37 \pm 24 \%$, $p = 0,006$). Maximální nárůst CI oproti výchozím hodnotám dosáhl $1,3 \pm 0,4 \text{ l/min/m}^2$ (relativní nárůst $53 \pm 0,2 \%$, $p < 0,001$) a byl dosažen v mediánu 5. hodině (IQR 3–8 hodin). Po 24 hodinách se CI oproti výchozím hodnotám nelišil ($p = 0,4$).

Závěr: Navození mírné ketózy podáním 3-OHB vedlo k významnému přechodnému zvýšení srdečního výdeje i přes zavedenou inotropní podporu.

POUŽITÍ ULTRAZVUKU KE STANOVENÍ NEUROLOGICKÉHO VÝSTUPU U PACIENTŮ PO NÁHLÉ ZÁSTAVĚ OBĚHU – PŘEDBĚŽNÁ DATA ZE STUDIE TOMCAT

Volovár Š¹, Hromádka M¹, Kasl Z², Baxa J³, Rokyta R¹

¹ Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň-Lochotín, ² Oční klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, ³ Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

Srdeční zástava

Úvod: U pacientů po zástavě oběhu s obnovou spontánní cirkulace (ROSC) je poškození mozku jedním z hlavních důvodů krátkodobé mortality. V poresuscitační péči je proto důležité identifikovat skupinu pacientů se špatným neurologickým výstupem. K tomu se využívají minimálně dvě ze šesti modalit s dostatečně robustními daty. Další modalit jsou předmětem neustálého výzkumu. Jednou z nich je měření šíře optického nervu (ONSD) za použití ultrazvuku. Její prognostikační hodnota byla dosud testována pouze v několika malých studiích. V této práci přinášíme předběžná data k prognostikační hodnotě ONSD ze studie TOMCAT.

Metody: Mezi vstupní kritéria patřil věk nad 18 let a ne-traumatická zástava oběhu s GCS ≤ 7 nebo sedace 30 min po dosažení ROSC. U pacientů byl měřen ONSD 3 mm za očním bulbem za použití transorbitální ultrasonografie. Měření byla prováděna na obou očních bulbech v čase 24 ± 6 (D1), 48 ± 6 (D2) a 72 ± 6 h (D3) od ROSC. Výsledná hodnota ONSD byla aritmetickým průměrem z obou bulbů. Další péče se řídila platnými doporučenými postupy a standardy provádějícího pracoviště. Neurologický výstup byl kvantifikován škálou CPC (1–2



pro dobrý a 3–5 pro špatný neurologický výstup) v čase 1 měsíce od ROSC.

Výsledky: Zařazeno bylo zatím celkem 24 pacientů. Jeden pacient byl ze studie vyloučen pro splnění vylučovacího kritéria (intrakraniální krvácení). Při hraniční hodnotě ONSD 0,69 cm ($\leq 0,69$ cm pro CPC 1–2 a $> 0,69$ cm pro CPC 3–5) byla senzitivita metody 28,6 % (D1); 30,8 % (D2) a 23,1 % (D3). Specifita byla 88,9 % (D1); 85,7 % (D2) a 100 % (D3). Riziko falešně pesimistické předpovědi (FPR) bylo 10,1 % (D1); 14,3 % (D2) a 0 % (D3).

Závěr: Doporučené postupy ERC/ESICM pro poresuscitační péči vyžadují pro prognostikační modalitu hodnoty FPR < 5 %. Naše data ukazují, že požadované hodnoty FPR je dosaženo pouze při měření ONSD v čase 72 ± 6 h od ROSC.

ÚSTNÍ SDĚLENÍ – SESTRY

■ MLADÉ SRDCE V OHROŽENÍ

Glücková M¹, Zezulková A¹, Karas J²

¹ Kardiologická JIP, FN Olomouc, Olomouc;

² Kardiologické operační sály, FN Olomouc, Olomouc

Zajímavé případy

Úvod: Začátkem prosince roku 2019 byla na naše oddělení Kardiologické JIP FN Olomouc přijata 21letá pacientka pro úspěšnou KPR a zavedení V-A ECMO cestou angiolympy. Etiologie kardiogenního šoku a preakutního srdečního selhání byla nejasná s podezřením na užití drog nebo myokarditidu.

Průběh: Po stabilizaci akutního stavu jsme ponechali pacientku v několikadenním umělém spánku napojenou na V-A ECMO. Její zdravotní stav se začal postupně zlepšovat a již třetí den po zavedení ECMO byla pacientka dekanylována a ještě téhož dne i extubována. V této době jsme již obdrželi výsledky toxikologického vyšetření, které potvrdilo přítomnost veterinárního léčiva tvořící směs fentanyl a fluanisonu v séru a žaludečním obsahu. Užití drog pacientka popírala.

Čtvrtý den hospitalizace byl zdravotní stav pacientky komplikován sakrálním dekubitem II. stupně, který se velmi rychle zhoršil v dekubitus III. stupně s rozsáhlou nekrotizací pravého gluteálního svalu. Po opakovaně prováděných nekrektomiích byla u pacientky indikována terapie pomocí hyperbarické komory v Ostravě na Fifejdách.

Závěr: I přes komplikovanou léčbu sakrálního dekubitu se pacientka plně uzdravila. Naš zdravotnický personál překvapilo, za jakou krátkou dobu se vytvořil dekubitus u pacientky s normálním BMI na V-A ECMO. Otázka zní, zdali přítomnost drog hrála v tomto směru nějakou roli. Získání a způsob požití léčiva tvořeného směsí fentanyl a fluanisonu nám nebyly sděleny.

■ ORGANIZACE PÉČE O KRITICKY NEMOCNÉ NA KORONÁRNÍ JEDNOTCE BĚHEM PANDEMIE COVID-19

Lálová I, Bartáková Z, Tučimová M, Gantsetseg P, Bělohávek J

Koronární jednotka, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN, Praha

Zajímavé případy

Pandemie COVID-19 zasáhla do životů nás všech. Bylo to velmi náročné období pro všechny, ale pro zdravotníky v přímé péči o covidové pacienty asi období nejnáročnější. Scénáře jak vystřižené ze sci-fi jsme reálně žili a museli jsme se s nimi umět velmi rychle vyrovnat. Nůžky se rozvířily, kriticky nemocných s COVID-19 rychle přibývalo na rozdíl od počtu personálu, kterého se více než jindy nedostávalo. V tu chvíli bylo jasné, že musíme velmi rychle změnit organizaci práce, myšlení i zaběhnuté postupy. V našem sdělení bychom se rádi podělili o způsob organizace péče o kriticky nemocné pacienty s COVID-19 na podpoře ECMO na jaře 2021.

V rámci sdělení popisujeme případ 38letého pacienta hospitalizovaného pro těžký průběh covidové pneumonie s respirační insuficiencí a podporou ECMO.

■ PROBLEMATIKA KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE U PACIENTŮ S COVID-19 – BOJ S ČASEM I TECHNIKOU

Navrátilová M, Malík J, Horáková E

Koronární jednotka, III. interní klinika, VFN, Praha

Srdeční zástava

Zástava srdce je nekompromisní. Každá vteřina může zachránit lidský život. Poté nastává boj s časem, kde musí být nekompromisní každý z nás. Rychlost v úspěchu záhažení kardiopulmonální resuscitace a její účinnost je jedním z hlavních faktorů. KPR je tedy komplexní zásah zahrnující řízení dýchacích cest, ventilaci, kompresi hrudníku, lékovou terapii a defibrilaci. Resuscitace pacientů s covidem obvykle znamená daleko komplikovanější výchozí podmínky, se kterými jsou spojena vyšší rizika. Důležitou součástí jsou zejména ochranné pomůcky pro zdravotnický personál.

Sdělení poukazuje nejen na doporučený postup KPR u pacientů s COVID-19, ale i na náročnost ochrany zdravotnického personálu včetně snahy o časnou KPR s využitím zdravotnické techniky. Poukázáno bude na riziko přenosu covid pro zachránce během provádění KPR. Infekční podstata onemocnění významně mění postupy zachránců. Jsou nuceni využít ochranných pomůcek, které celý proces nejen zpomalí, ale také zkomplikují. Lze tedy očekávat, že těmto faktorům budou odpovídat i samotné výsledky. Osvojení daných postupů zajistí lepší výsledky a minimalizaci poškození pacientů nejen s COVID-19.

■ POLOHOVÁNÍ PACIENTŮ S KARDIORESPIRAČNÍM SELHÁNÍM NA JIP

Šikorská L

Kardiologie – JIP, FN Olomouc, Olomouc

Varia

Kardiorespirační selhání je jedním s nejzávažnějších stavů vyskytujících se na jednotkách intenzivní péče. Tento stav podmiňuje neschopnost respiračního systému zajistit adekvátní výměnu plynů a srdce neplní funkci pumpy. Výsledkem je poté hyperkapnie, hypoxemie nebo obojí

současně. Tato prezentace poukazuje především na polohování a další ošetrovatelské intervence jako nezbytnou součást léčby tohoto život ohrožujícího stavu.

■ VLIV TEJPOVÁNÍ NA STŘEVNÍ PERISTALTIKU U PACIENTŮ NA UPV

Zezulková A, Nerušilová P, Zdráhalová V

Kardiochirurgická JIP, FN Olomouc, Olomouc

Varia

Prezentace podpůrné metodiky „tejpování“ břišní stěny u pacientů na UPV v intenzivní péči. Tato technika je alternativou pro přirozenou obnovu střevní peristaltiky a vyprazdňování analgosedovaných a při tom ventilovaných klientů.

Cílem tedy bylo zjistit, zda tejpování ovlivňuje nějakým způsobem střevní peristaltiku.

Metodika byla volena pomocí sledování dvou skupin nemocných, kdy první skupina měla standardně vedenou rehabilitaci a péči o peristaltiku a druhá rozšířenou o tejpování břicha.

Výsledkem bylo posouzení obou skupin pacientů, kdy tejpování vybrané skupiny pozitivně působí na podporu střevní peristaltiky, a dochází tedy k optimální tonizaci tkání a podpoře svalů v pohybu, čímž je ovlivněn stav vnitřních orgánů a jejich funkce.

POSTERY – LÉKAŘI

■ AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU PŘI ATYPICKÉM ODSUTU PRÁVÉ KORONÁRNÍ TEPNY Z LEVÉHO KORONÁRNÍHO SINU

Bednářová V¹, Nagy A¹, Kincl V¹, Seménka J¹, Šímarová E²

¹ I. interní kardiologická klinika, FNUSA-ICRC, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, LF MU, Brno,

² Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Akutní koronární syndromy

Klíčová slova: anomálie koronárních arterií, atypický odstup pravé koronární tepny, akutní infarkt myokardu

Vrozené anomálie koronárních arterií jsou zřídka se vyskytující odchylky v anatomii a představují relativně vzácné nálezy při koronarografickém vyšetření. Důsledky přítomnosti koronární anomálie mohou být benigní, ale v některých případech, zvláště v případě anomálního odstupu koronární arterie z protilehlého sinu, mohou mít závažné následky.¹⁻³

V našem sdělení předkládáme kazuistiku 48letého pacienta s akutním infarktem myokardu spodní stěny při atypickém odstupu pravé koronární arterie (ACD) z levého koronárního sinu s interarteriálním průběhem.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové trendy v diagnostice a terapii kardiomyo-

patii“ číslo MUNIIA/1685/2020 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2021.

■ ATRIOVENTRIKULÁRNÍ BLOKÁDA JAKO SPOUŠTĚČ TAKOTSUBO KARDIOMYOPATIE

Brázdil V, Boček O, Hudec M, Jeřábek P, Kaňovský J, Poloczek M, Štípal R, Kala P

Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno

Srdeční selhání a kardiogenní šok

Úvod: Takotsubo syndrom (TTS) představuje závažný stav imitující akutní infarkt myokardu (AIM). Dříve bylo TTS považováno za benigní onemocnění, dnes již víme, že se jedná o závažné onemocnění se srovnatelnou mortalitou jako AIM. Jednu z nejzávažnějších komplikací TTS představují poruchy srdečního rytmu, které se vyskytují až u 25 % pacientů, z toho 3 % tvoří atrioventrikulární blokády (AVB).

Kazuistika: 86letá pacientka byla přijata pro AVB 3. stupně. Dominujícím klinickým příznakem byla progredující dušnost a celková slabost. Pacientka časně podstoupila implantaci pacemakeru (PM) v režimu DDDR, kdy ke konci výkonu dochází k progresi dušnosti s hyposaturací a rozvoji hypotenze. Za asistence ARO byla provedena intubace, pacientka napojena na umělou plicní ventilaci. Dle echokardiografie vyloučen perikardiální výpotek, nicméně nově zachycena akineze přední stěny levé komory (LK). Rtg plic byl bez průkazu pneumotoraxu. Po stabilizaci pacientky byla provedena koronarografie s nálezem hraniční stenózy střední RIA a střední RC, ke konzervativnímu postupu. Dle RLVG byl potvrzen obraz TTS. Při propuštění byla pacientka kardiopulmonálně kompenzována.

V odstupu pěti týdnů byla provedena kontrolní echokardiografie s úpravou funkce LK s EF 55–60 %. Dle kontroly PM se správnou funkcí, při vypnutí přístroje na EKG AVB 2. st. 2/1, procento síňové stimulace 25 %, komorové 99 %.

Závěr: Za vyvolávající příčinu TTS je často považován emoční stresový faktor, dle literatury většina případů souvisí s faktorem fyzickým (36 %). Arytmie jsou s TTS spojovány nejčastěji ve smyslu akutní komplikace, nicméně je nutné myslet na poruchy rytmu jako potenciální fyzický stresový faktor spouštějící TTS. V případě naší pacientky došlo k úpravě funkce LK, přesto převodní porucha na úrovni AV uzlu trvá. Vzhledem k tomu lze předpokládat, že porucha převodního systému v tomto případě byla spouštěčem TTS.

■ SYNTÉZA DATOVÝCH VÝSTUPŮ IMPLANTABILNÍCH PŘÍSTROJŮ PRO POTENCIÁLNÍ VYUŽITÍ V CENTRECH SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Fingrová Z, Bělohávek J, Havránek Š, Válek M, Pšenička M

II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN, Praha



Srdeční selhání a kardiogenní šok

Úvod: Hodnocení datových výstupů implantabilních přístrojů (CIEDs) pomocí vzdálené monitorace (RM) je standardní součástí sledování nemocných s chronickým srdečním selháním (CHF). Cílem projektu je vývoj systému syntézy datových výstupů RM a klinických údajů pro zlepšení včasné diagnostiky akutní dekompenzace u nemocných s CHF a jeho implementace v běžné praxi.

Metody a výsledky: Byla provedena analýza datových výstupů CIEDs dostupných při RM jednotlivých výrobců Medtronic, Biotronik a Boston Scientific. Jednotlivé sady datových výstupů CIEDs byly doplněny o základní klinické, resp. laboratorní údaje. Vyjma syntézy klinických a technických dat systém nastavil pravidelné sledování a analýzu nežádoucích událostí dostupných z RM. Syntetizované datové výstupy CIEDs byly následně pravidelně longitudinálně vyhodnocovány ve vztahu k výskytu hospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání a výskytu závažných poruch rytmu (kombinovaný cílový ukazatel) u pilotního souboru pacientů s CHF sledovaných v jednom centru srdečního selhání.

Do testovacího souboru bylo zařazeno 95 nemocných (průměrného věku 66 ± 10 let, 81 [85 %] mužů), z nichž 79 (83 %) jedinců mělo srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory. CHF ischemické etiologie mělo 69 (72 %) nemocných. V průběhu sledování se kombinovaný cílový ukazatel vyskytl u 8 (9 %) pacientů.

Závěr: Syntéza datových výstupů CIEDs pomocí RM a klinických parametrů a nastavený systém pravidelné kontroly výstupů potenciálně vede ke zlepšení péče o nemocné s CHF.

SPONTÁNNÍ DISEKCE KORONÁRNÍ TEPNY PO PORODU

Chládková P, Hlinomaz O, Groch L

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Akutní koronární syndromy

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, optická koherentní tomografie, spontánní koronární disekce

Spontánní koronární disekce (SCAD) je vznik falešného lumen koronární tepny průnikem krve do její stěny. Dochází k vnějšímu útlaku pravého lumen intramurálním hematodem, a tím k omezení krevního průtoku, které vede ke vzniku akutního koronárního syndromu. SCAD postihuje převážně mladé ženy (jedna čtvrtina případů akutního koronárního syndromu u žen mladších 50 let), je méně než 10 % dokumentovaných případů u mužů. Zároveň tvoří SCAD téměř polovinu případů akutního infarktu myokardu u pacientek v období porodu.

V naší kazuistice se zabýváme případem 31leté pacientky, která prodělala akutní infarkt myokardu na podkladě spontánní koronární disekce pět měsíců po porodu.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Nové trendy v diagnostice a terapii kardiomyopatií“ číslo MUNIIA/1685/2020 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2021.

FEOCHROMOCYTOM JAKO VZÁCNÁ PŘÍČINA FATÁLNÍHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Stryček M, Seiner J, Polášek R

Kardiocentrum, KN Liberec, Liberec

Srdeční selhání a kardiogenní šok

Feochromocytom je nádor vycházející z chromaffinních buněk dřeně nadledvin. Jedná se společně se sympatickými paragangliomy o nádory produkující katecholaminy, které jsou relativně vzácné. Jsou jednou z méně častých příčin sekundární hypertenze. Klinická prezentace feochromocytomu je značně variabilní, nejtypičtější je triáda příznaků zahrnující paroxysmální bolesti hlavy, pocení a palpitace. V naší kazuistice prezentujeme případ pacienta, u kterého se feochromocytom manifestoval primárně jako fatální srdeční selhání.

MULTIORGÁNOVÁ PARADOXNÍ EMBOLIZACE U PACIENTKY S TROMBEM IN TRANSIT VE FORAMEN OVALE APERTUM A JEHO ŘEŠENÍ

Sůva M¹, Koc L¹, Kiss D¹, Hlásenský J¹, Ničovský J², Kala P¹

¹ Interní kardiologická klinika, FN Brno;

² Kardiokirurgie, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Zajímavé případy

Trombus *in transit* je poměrně vzácným, život ohrožujícím onemocněním, které bývá provázeno akutní plicní embolizací. V našem případě byl případ komplikován přítomností foramen ovale apertum (FOA) se systémovou embolizací.

Popis: 39letá pacientka byla přivezena pro náhle vzniklou dušnost a parestezie až paraplegie obou dolních končetin, CTAG plicnice s nálezem oboustranné plicní embolie s objemným vlajícím trombem, který částečně zasahoval do plicnice, a s dilatací pravostranných srdečních oddílů. K vyloučení embolizace tepen DK bylo provedeno CTAG tepenného systému s nálezem uzávěru tepenného systému vlevo od AIC a uzávěru pravé AP. Následně bylo provedeno TTE, kde byly nalezeny vlající tromby z LS do LK, z PS do PK a také trombus přecházející přes FOA. Po průkazu trombus *in transit* byla pacientka zajištěna LMWH v terapeutické dávce a odeslána urgentně na sál kardiokirurgie, kde bylo týž den provedeno TEE s obrazem cor pulmonale a hadovitěho trombembolu zaklíněného ve FOA. Záhy byla provedena embolektomie a. pulmonalis, trombektomie z PS a LS, sutura FOA, a embolektomie AP I. dx., AIC I. dx., AIE I. dx., AFS I. sin.

Diskuse: Navzdory poměrně četné prevalenci FOA (28 %) je trombus *in transit* ve FOA extrémně vzácným nálezem. Práce zabývající se největším množstvím případů

mezi roky 1985–2007 zaznamenala pouhých 88 případů. V této práci se u více rizikových pacientů volila spíše cesta trombolýzy, nicméně, ta byla spojena s vyšší mortalitou. Chirurgická embolektomie je tedy oprávněnou cestou zvláště tehdy, chceme-li uzavřít FOA přímo na sále.

Závěr: Paradoxní embolizace a průkaz trombu ve foramen ovale apertum je vzácná klinická situace bez jasných doporučení či standardizovaných postupů. Dle současných publikovaných článků a kazuistik je však jistá preference chirurgické léčby, dovolí-li to klinický stav pacienta a přidružená onemocnění.



SEZNAM INZERENTŮ



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



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



Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.,
Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1
<https://www.boehringer-ingelheim.cz/>



PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 377/1, 140 00 Praha 4
www.promed.cz



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



ROCHE s.r.o.,
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
<https://www.roche-diagnostics.cz/>



Novartis s.r.o.,
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
<https://www.muj.novartis.cz>



Swixx Biopharma s.r.o.,
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
<https://www.swixxbiopharma.com/czech.htm>



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU



ČESKÁ
KARDIOLOGICKÁ
SPOLEČNOST

Prague Prevention 2022



26. ledna 2022, virtuální forma

Možnost registrace a aktuální informace naleznete na www.cksonline.cz

Těšíme se na Vaši účast!