



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 64 • Číslo | Number 3 • Červen/Červenec | June/July 2022

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

Cor et Vasa

HT, Renin-Angiotensin Blockers, and COVID-19

Extrakce elektronických implantabilních systémů

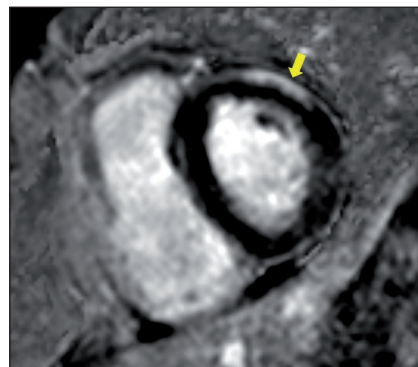
Fibrilace síní u náhlé srdeční zástavy

Cardiovascular risk, new challenge, and approach to PLWH

Sekundární prevence ICHS dvojkombinací léků

Vericiguat u srdečního selhání

Návod EHRA, jak používat digitální techniku k detekci a monitorování arytmií



Nález subepikardiálního pozdního sycení kontrastní látkou (LGE) nad přední stěnou levé komory (šipka), svědčící pro akutní myokarditidu u pacienta léčeného ICI.
(Chochořová B, Kuchynka P, Paleček T. Myokarditida navozená inhibitory imunitních kontrolních bodů: současný pohled na diagnostiku a léčbu. Přehledový článek, str. 310–315)

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 anebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěná verze. *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, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters a Web of Science.

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

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

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

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

Vychází 6x ročně (+ 4 suplementa)
Povoleno Ministerstvem kultury ČR E 18519.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, 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, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, and Web of Science.

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 (+ 4 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2022, 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	Hana Rosolová , Plzeň, Czech Republic
Vladimír Džavík , Toronto, Canada	Miloš Táborský , Olomouc, Czech Republic
Jan Filipovský , Plzeň, Czech Republic	Michal Tendera , Katowice, Poland
Petr Kala , Brno, Czech Republic	Josef Veselka , Prague, Czech Republic

SENIOR EDITORS (EMERITUS)

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 Motovská , Prague, Czech Republic
Renata Cífková , Prague, Czech Republic	Petr Němec , Brno, Czech Republic
Marc Claeys , Edegem, Belgium	Petr Neužil , Prague, Czech Republic
Peter Clemmensen , Copenhagen, Denmark	Petros Nihoyanopoulos , London, UK
Robert Čihák , Prague, Czech Republic	Marko Noč , Ljubljana, Slovenia
Menko-Jan de Boer , Nijmegen, Netherlands	Bohuslav Ošťádal , Prague, Czech Republic
Raffaele De Caterina , Chieti, Italy	Burkert M. Pieske , Graz, Austria
Mark DeBelder , Middlesbrough, UK	Rudolf Poledne , Prague, Czech Republic
Dan Deleanu , Bucharest, Romania	Radek Pudil , Hradec Králové, Czech Republic
Germano Di Sciascio , Rome, Italy	Martin Riedel , Munich, Germany
Kenneth Dickstein , Stavanger, Norway	Richard Rokyta , Plzeň, Czech Republic
Maria Dorobanțu , Bucharest, Romania	Jana Rubáčková Popelová , Prague, Czech Republic
Andrejs Erglis , Riga, Latvia	Manel Sabaté , Barcelona, Spain
Cetin Erol , Ankara, Turkey	Vedat Sansoy , Istanbul, Turkey
Martin Fiala , Trinec, Czech Republic	Udo Sechtem , Stuttgart, Germany
Gerasimos Filippatos , Athens, Greece	Tomasz Siminiak , Poznan, Poland
Anselm Gitt , Ludwigshafen, Germany	Hana Skalická , Prague, Czech Republic
Robert Giugliano , Boston, Massachusetts, USA	Zdeněk Slavík , London, UK
Eva Goncalvesová , Bratislava, Slovakia	Otto Armin Smiseth , Oslo, Norway
Pavel Gregor , Prague, Czech Republic	Ewa Swahn , Linköping, Sweden
Vladimir Grigorov , Johannesburg, South Africa	Iveta Šimková , Bratislava, Slovakia
Cindy Grines , Detroit, Michigan, USA	Jindřich Špinar , Brno, Czech Republic
Juha Hartikainen , Kuopio, Finland	Lenka Špinarová , Brno, Czech Republic
Christian Hassager , Copenhagen, Denmark	Gabriel Tatu-Chițoiu , Bucharest, Romania
Jaromír Hradec , Prague, Czech Republic	Adam Torbicki , Otwock, Poland
Kurt Huber , Vienna, Austria	František Toušek , České Budějovice, Czech Republic
Jan Janoušek , Prague, Czech Republic	Marco Tubaro , Rome, Italy
Pavel Jansa , Prague, Czech Republic	Jean-Luc Vachiery , Brussels, Belgium
Sanjit Jolly , Hamilton, Canada	Frans van de Werf , Leuven, Belgium
Gabriel Kamenský , Bratislava, Slovakia	Tomáš Vaněk , Prague, Czech Republic
Adnan Kastrati , Munich, Germany	Jolanta Vaskelyte , Kaunas, Lithuania
Josef Kautzner , Prague, Czech Republic	George Vetovec , 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 Linková , Prague, Czech Republic	Michael Želízko , Prague, Czech Republic
Felix Mahfoud , Homburg, Germany	

Obsah | Contents

Svazek | Volume 64

Číslo | Number 3

Původní sdělení | Original research articles

Extrakce elektronických implantabilních systémů – naše zkušenosti

J. Látal, M. Fedorco, J. Pyszek, T. Skála, O. Moravec, D. Břečka, M. Hutýra, M. Táborský 271

The Effect of Renin-Angiotensin Blockers on COVID-19 Related Mortality: A Tertiary Center's Experience

E. Oflar, A. Koyuncu, M. E. Alp, H. Kumbasar Karaosmanoglu, O. Unal, M. O. Beyaz,
D. M. Oztas, M. Ugurlucan, F. N. T. Caglar 277

Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor

J. Šmíd, V. Vančura, R. Rokyta 282

Přehledové články | Review articles

The power and wisdom of prevention. Cardiovascular risk, new challenge and approach to PLWH

R. Massmann, D. Jilich, L. Fleischhans, M. Malý, L. Machala 291

Functional Evaluation of Coronary Stenosis: Is Quantitative Flow Ratio a Step Forward?

L. Askin, O. Tanriverdi, E. Gul 300

Nastal čas nahradit monoterapii kyselinou acetylsalicylovou v sekundární prevenci účinnější léčbou?

P. Widimský, Z. Moťovská 305

Myokarditida navozená inhibitory imunitních kontrolních bodů:

současný pohled na diagnostiku a léčbu

B. Chocholová, P. Kuchynka, T. Paleček 310

Vericiguat – stimulator solubilní guanylatcyklázy, v léčbě srdečního selhání

V. Melenovský 316

Kazuistiky | Case reports

A rare association of avian aortic arch with a mid-arch narrowing of the aorta

H. Keskes, E. Bennour, A. Sghaier, I. Kammoun, M. Affes, S. Marrakchi, S. Kachbura 320

Splenic rupture secondary to ruptured abdominal aortic aneurysm

S. Badem, A. O. Kilic 324

Aplikace ukazatelů hemokoncentrace a odhadu plazmatického objemu při hodnocení stupně kongesce u pacientky se srdečním selháním

T. Šťastná 328

Dálkově řízená kardiovaskulární rehabilitace u pacienta po koronární intervenci v období pandemie covidu-19 – kazuistika	
J. Mináriková, M. Felšöci	331

Oficiální stanovisko EHRA | EHRA position paper

Jak používat digitální techniku k detekci a monitorování arytmií v péči o jedince s poruchami srdečního rytmu: Praktický návod Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA). Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností	
M. Táborský, J. Kautzner, M. Fedorco, K. Čurila, H. Wünschová, J. Pyszko, M. Novák, M. Kozák, M. Válek, R. Polášek, P. Kepřt, M. Kubíčková, J. Plásek, V. Gloger, A. Bulava, V. Vančura, T. Skála, P. Pařízek, J. Daněk	337

Kardio Příloha | Supplement

Ze života společnosti

MUDr. Jan Bytešník, CSc., pětasedmdesátníkem	
J. Kautzner	362
MUDr. Jan Bytešník, CSc., slaví životní jubileum	
M. Aschermann	363
Primář MUDr. Petr Tax sedmdesátiletý	
J. Janoušek, O. Reich	364
MUDr. Petr Tax z Dětského kardiocentra FN Motol slaví 70. výročí	
M. Aschermann	364
Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.	
J. Vítovec, J. Špinar	365
Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., slaví životní jubileum	
M. Aschermann	366

Zprávy o knize

Jens Niehaus: Sonografie, praktická příručka	
J. Petrášek	367
František Gel: Louis Pasteur, přemožitel neviditelných dravců	
J. Petrášek	368

Na obálce tohoto čísla

Nález subepikardiálního pozdního syčení kontrastní látkou (LGE) nad přední stěnou levé komory (šipka), svědčící pro akutní myokarditidu u pacienta léčeného ICI.

(Chocholová B, Kuchynka P, Paleček T. Myokarditida navozená inhibitory imunitních kontrolních bodů: současný pohled na diagnostiku a léčbu. Přehledový článek, str. 310–315)

SEZNAM INZERENTŮ



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



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



Chiesi CZ s.r.o.
Smrčková 2485/4, 180 00 Praha 8
<http://www.chiesi.cz>



PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 377/1, 140 00 Praha 4
www.promed.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>

Extrakce elektronických implantabilních systémů – naše zkušenosti

(Cardiac electronic device extraction – our experience)

Jan Látal, Marian Fedorco, Jan Pyszko, Tomáš Skála, Ondřej Moravec,
David Břečka, Martin Hutýra, Miloš Tábořský

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 10. 2021

Přijat: 25. 11. 2021

Dostupný online: 9. 6. 2022

Klíčová slova:

Endokarditida spojená
s implantabilním přístrojem
Extrakce elektrod
Laserová extrakce

Keywords:

Cardiac device related
endocarditis
Laser extraction
Lead extraction

SOUHRN

Cíle: Zpracování souboru konsekutivních pacientů podstupujících extrakci implantabilního elektronického kardiologického přístroje z jakékoliv indikace. Posouzení základních demografických dat, úspěšnosti extrakce, počtu komplikací a mortality v čase, určení prediktorů mortality.

Metodologie: Do souboru byli zařazeni prospektivně všichni pacienti, u kterých byla provedena extrakce přístroje či elektrod v letech 2017–2020. Základními sledovanými parametry byly demografické údaje, stáří přístroje, typ přístroje, metoda extrakce a jednoměsíční a jednorocní mortalita, zjišťovaná telefonickým průzkumem.

Výsledky: Celkem bylo zařazeno 172 pacientů, 59,3 % indikací k extrakci bylo z důvodu infekce systému. Úspěšnost extrakce (plná klinická i radiologická) dosáhla 92 %, jednoměsíční mortalita 6,4 %, jednorocní 14,5 %. Průměrné stáří zavedených systémů bylo 7,4 roku.

Závěr: Perkutánní extrakce elektrod je etablovanou metodou, dosahující v našich podmínkách bezpečnosti i účinnosti srovnatelné s velkými evropskými centry. Nutnou podmínkou bezpečného provádění extrakcí je urgentní dostupnost kardiokirurgie a dostatečný počet výkonů, zajišťující adekvátní trénink personálu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aims: Objective of this study is to register data and trends in population of patients indicated for lead extraction or complete system removal. Basic demographic data, extraction success rate as well as complications, mortality, and its predictors were collected.

Methodology: Prospectively collected consequent patients indicated to lead extraction or system removal from our centre were included. Data regarding demography, device age, device type, extraction method and one month and one year mortality were collected.

Outcomes: 172 patients were enrolled between years 2017–2020. 59.3% patients were indicated because of cardiac system infection. Success rate (full clinical and radiological) reached 92%, one month mortality 6.4%, one year mortality 14.5%. Implanted systems were 7.4 years old in average.

Conclusion: Percutaneous lead extraction is an established method, which is in our conditions safe and effective as in large European centres. Urgent cardiac surgery availability as well as adequate number of performed procedures are necessary safety precautions.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Látal, I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc,
e-mail: jan.latal@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.135

Úvod

Počet srdečních implantabilních elektronických systémů (CIED) v populaci stále narůstá. Ročně je v ČR naimplantováno 10 163 kardiostimulátorů (KS) a 4 482 implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD).¹ Při dlouhodobé terapii těmito přístroji dochází ke komplikacím, které často vyžadují extrakci celého systému či některé z jeho částí. Doporučení publikovaná Heart Rhythm Society shrnují indikace k extrakci elektrod či celého systému včetně úrovně doporučení a úrovně dostupné evidence.²

Tabulka 1 – Předextrakční indikace k výkonu u pacientů s infekcí

Typ infekce	Četnost, N (%)
Infekce kapsy přístroje	53 (52)
Infekce postihující distální část elektrod	36 (35)
Infekční endokarditida postihující vlastní srdeční struktury	13 (13)

Dle zahraničních registrů lze očekávat výskyt infekčních komplikací v poměrně širokém rozmezí 0,5–15 případů na 1 000 osoboroků.^{3–5} Znepokojivým zjištěním je disproporční zvyšování incidence infekčních komplikací oproti počtu implantovaných přístrojů.^{6,7}

Výskyt mechanických komplikací je závislý na použitých elektrodách. Roční incidence selhání elektrod ICD se pohybuje okolo 1 %, u některých typů elektrod ale historicky dosahovala až 3 %.⁸ Riziko selhání elektrod u pacemakerů dosahuje dle dánského registru při pětiletém sledování pouze 1,3 %, resp. 1,1 % u bipolárních, resp. monopolárních elektrod.⁹

Při infekční komplikaci postihující CIED je indikace ke kompletní extrakci celého stimulačního systému jednoznačně uznávána jako snižující mortalitu, důležité je i časové hledisko provedení – při delší konzervativní léčbě signifikantně narůstá mortalita pacientů.¹⁰ Při mechanické komplikaci postihující elektrody jsou praxe i doporučení odlišná. Možností je jak extrakce elektrod, tak i jejich ponechání a zaslepení. Dle publikovaných údajů v rozhodnutí může hrát roli zkušenost lékaře s rutinním prováděním extrakcí,¹¹ věk pacientů a přesný typ elektrody.¹² Dlouhodobé následky ponechání elektrod nejsou zatím jasné. Vyšší počet elektrod je jistě predisponujícím faktorem pro vznik infekce, existuje vyšší riziko okluze subklaviální žíly a trikuspidální regurgitace.¹³ Zároveň v případě nutnosti extrakce takto ponechané elektrody v budoucnosti výrazně zvyšují riziko takového výkonu a snižují úspěšnost.¹⁴

Odstanění implantovaného systému je možné jak perkutánní miniinvasivní cestou, tak i cestou kardiochirurgickou. Technický vývoj posledních dekád umožnil odstranění až 98 % elektrod perkutánně. Při správném provedení jsou rizika výkonu velmi malá – Lambert udává mortalitu na 3 258 extrakčních výkonů 0,4 %.¹⁵ Nejčastěji se jedná o následky poranění horní duté žíly či kavoatriální junkce, kdy lze předpokládat, že nové technické možnosti jako např. okluze předpřipraveným balonem mortalitu dále sníží.¹⁶ Zásadní pro dosažení velmi nízké mortality je

zkušenost operátora, velikost centra provádějícího výkon a okamžitá dostupnost kardiochirurga, ideálně provádění výkonů v prostředí hybridního sálu.^{17,18} Dalším postupem snižujícím rizikovitost výkonu je trvalá monitorace intrakardiální echokardiografií (ICE).¹⁹ Perkutánní extrakce je možná jak v celkové, tak i v lokální anestezii s případnou sedací pacienta – žádná ze zvolených možností nemá vliv na mortalitu. Úspěšnost výkonu definovaná jako plné odstranění veškerého materiálu je závislá zejména na době od zavedení elektrod, zároveň každý rok od zavedení elektrody znamená o 8 % vyšší riziko při její extrakci.²⁰

Samotné technické provedení extrakce může zahrnovat prostou trakci, trakci s užitím stabilizačních styletů, použití mechanických extrakčních sheathů (pasivních či aktivních), femorálně či jugulárně zavedených košíčků a laserového extrakčního systému. Rozhodnutí o užití jednotlivých modalit závisí na konkrétním případě a nelze dát jednoznačná doporučení. U většiny případů je iniciálně zkoušena prostá trakce, která bývá většinou dostačující u elektrod s dobou implantace kratší než jeden rok. U elektrod starších jednoho roku je v našem centru vždy využito styletů. V případě delší doby zavedených elektrod bývá nutno využít pokročilejších a invazivnějších metod. Prozatím nejsou jednoznačná data porovnávající mechanické a laserové extrakční systémy, z publikovaných sdělení lze však dovodit, že jsou to metody spíše komplementární než konkurenční, a tedy že by centrum mělo disponovat oběma možnostmi. Doménou mechanických extrakčních systémů jsou zejména kalcifikované fibrotizace, kde laserový systém často selhává, naopak fibrotické změny jsou doménou laserů.²¹

Indikací k chirurgické extrakci zůstává selhání transkutaní cesty, nutnost dalšího kardiochirurgického výkonu (např. operace na selhávající chlopni), přítomnost epikardiálních elektrod. Historicky byla považována za relativní kontraindikaci perkutánní extrakce, též velikost vegetací > 20–25 mm z důvodu až 55% rizika plicní embolizace, je však možné pomocí dedikovaných nástrojů předem velkou část infekčního materiálu odsát, a tím umožnit miniinvasivní řešení.²²

Metodologie

Do souboru byli retrospektivně zařazeni všichni pacienti, u nichž byla indikována extrakce stimulačního systému ve Fakultní nemocnici Olomouc v letech 2017–2020. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Volba způsobu extrakce byla ponechána na zvážení provádějícího lékaře.

Zjišťována byla indikace k extrakci (stanovená indikujícím lékařem), základní demografická a klinická data, laboratorní parametry. Mikrobiologický screening byl prováděn pouze u pacientů s infekční indikací k extrakci. Dále byla hodnocena úspěšnost extrakce, za úspěšnou byla považována pouze kompletní extrakce veškerého materiálu. Tricetidenní a jednoroková mortalita byla zjišťována telefonickým šetřením. Za hospitalizační mortalitu je považováno úmrtí pacienta ve kterémkoliv zdravotnickém zařízení, pokud nedošlo k propuštění do ambulantní péče. Výsledky byly statisticky analyzovány programem Analyse-it v5.40.2.

Výsledky

V uvedeném časovém období podstoupilo ve Fakultní nemocnici Olomouc extrakci přístroje 172 pacientů, z toho 121 (70,3 %) mužů a 51 žen (29,7 %). Průměrný věk v celém souboru byl 67,0 roku. Z indikace infekce byla extrakce provedena u 102 pacientů (59,3 %), předextrakční diagnóza typu infekce (obr. 1) je shrnuta v tabulce 1. Nejčastěji byl extrahován jednodutinový defibrilátor (1D-ICD) a dvoudutinový pacemaker (2D-PM), průměrné stáří implantovaných systémů bylo 7,4 roku. Základní klinické charakteristiky pacientů shrnuje tabulka 2, procentuální zastoupení jednotlivých typů přístrojů obrázek 2.

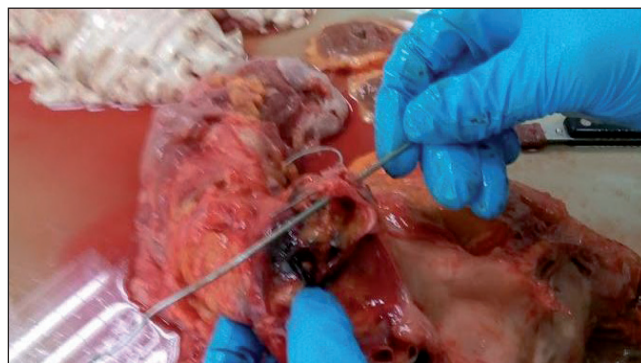
Extrakce byla úspěšná klinicky i radiologicky ve 159 případech (92 %), u tří pacientů došlo k periprocedurál-

nímu úmrtí. Ve dvou případech se jednalo o komplikaci výkonu – roztržení horní duté žíly (obr. 3), ve třetím případě o oběhovou zástavu při septickém šoku. Ve dvou těchto případech bylo použito laserového extrakčního systému, ve třetím případě mechanický extraktor Cook. Použité způsoby extrakce jsou shrnuty v obrázku 4, v případě kombinací způsobů se nejčastěji jedná o kombinaci u víceelektrových přístrojů.

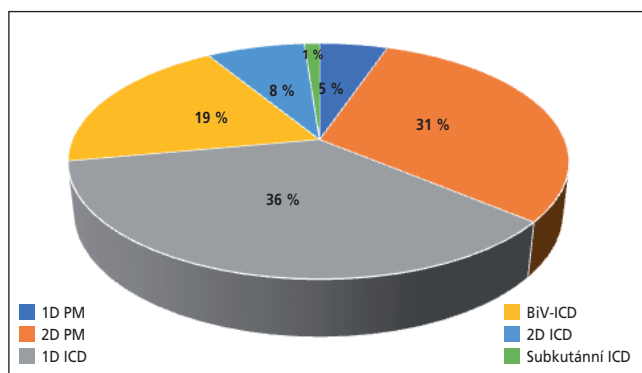
Jednorroční mortalita u sledovaného souboru dosáhla 14,5 %. Jednoměsíční mortalita dosáhla 6,4 %, u jednoho pacienta nebyla data k dispozici. U 136 pacientů byl po extrakci s odstupem nebo ihned implantován nový systém, u 36 (20,9 %) byla indikace k implantaci přehodnocena. Hospitalizační mortalita činila 8,2 %.



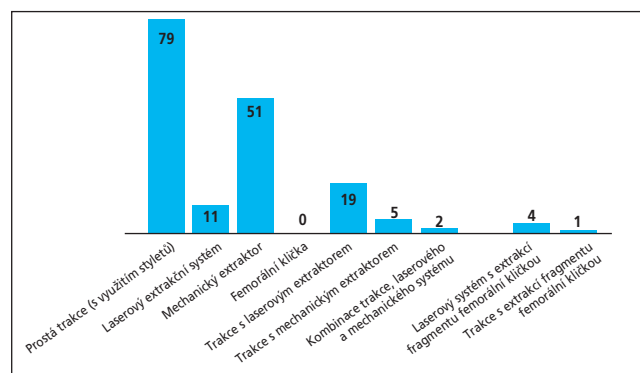
Obr. 1 – Dehiscence kapsy stimulatoru s infekcí, etiologie *Staphylococcus aureus*



Obr. 3 – Průchod sondy lacerací ve v. cava superior, post mortem



Obr. 2 – Typy implantovaných přístrojů. BiV – biventrikulární; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PM – kardiostimulátor.

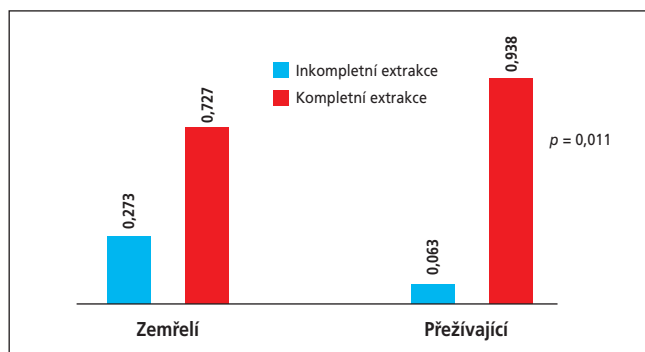


Obr. 4 – Způsoby extrakce

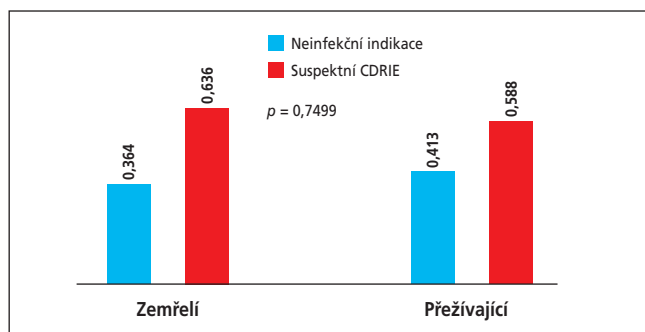
Tabulka 2 – Klinické charakteristiky pacientů

Klinická charakteristika	Všichni pacienti	Úspěšná extrakce	Neúspěšná extrakce	p
Věk (roky)	67,0	67,4	62,0	0,15
DM 2. typu (%)	38	38	38	0,96
Ischemická choroba srdeční (%)	44	45	31	0,33
Hypertenze (%)	68	68	69	0,92
Srdeční selhání (%)	52	52	54	0,91
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	1,02	1,01	1,06	0,70
Stáří systému	7,4	6,8	15	0,008

DM – diabetes mellitus; eGFR – odhad glomerulární filtrace stanovený výpočtem dle rovnice MDRD.



Obr. 5 – Relativní zastoupení pacientů dle kompletnosti extrakce ve skupinách dle jednoměsíční mortality



Obr. 6 – Relativní zastoupení pacientů dle iniciační indikace k extrakci ve skupinách dle jednoměsíční mortality. CDRIE – infekční endokarditida spojená se srdečním přístrojem.

Statisticky signifikantními prediktory jednoměsíční mortality byly v univariální analýze kompletnost extrakce, výskyt komplikací při extrakci, přítomnost fibrilace síní, překvapivě infekční indikace k extrakci se jako prediktor jednoměsíční mortality neprokázala (viz obr. 5, 6).

Diskuse

Vysoká úspěšnost perkutánní extrakce, které naše centrum dosahuje, je v dobré shodě s literárními údaji z center provádějících vysoké počty výkonů. Stejně tak i periprocedurální fatální komplikace jsou vzácné, v našem případě dosahují 1,7 %, což opět odpovídá výsledkům největšího dosud publikovaného registru.²³ Ve srovnání s výše zmíněným registrem jsou naši pacienti statisticky signifikantně starší o 2,2 roku a mají více komorbidit. K vysoké úspěšnosti a bezpečnosti přispívá rutinní použití intrakardiální echokardiografie.¹⁹

Otázkou, zda provádět extrakční výkony v podmínkách operačního či angiografického sálu, se zabývalo několik autorů s rozporupnými závěry. Ve výše zmíněném registru ELECTRa nebyl shledán vliv prostředí na úspěšnost a bezpečnost výkonů, na druhou stranu několik monocentrických studií ukázalo nulovou mortalitu při provádění výkonů v prostředí hybridního sálu.²⁴ Ke stratifikaci rizika při provádění extrakčních výkonů byl navržen např. skórovací systém RISE, který ale prozatím nebyl externě validován.²⁵ Přikláníme se k autorům me-

taanalýzy dostupných studií, kteří doporučují zejména zajištění adekvátního kardiologického zázemí a přímé dostupnosti kardiochirurga, naopak přes 80 % závažných komplikací vyžadovalo urgentní operační výkon.²⁶ Ke zvýšení bezpečnosti extrakcí prováděných mimo operační či hybridní sál jistě přispěje i dostupnost specializovaného balonku, který slouží k okluzi horní duté žíly v případě lacerace. Jeho efekt byl již částečně prokázán i daty z reálného používání,²⁷ u našeho souboru však ještě nebyl k dispozici.

Volba extrakčního způsobu byla v našem souboru ponechána na úvaze operátora. U všech pacientů byla iniciačně zkoušena prostá trakce se zavedeným zpevňujícím styletem. Při neúspěchu byla potom dle úvahy operátora zvolena další metoda – laserový extrakční systém či mechanický extraktor. V případě rozvolnění elektrod a ponechání fragmentu elektrody byl proveden pokus o stažení femorální kličkou, eventuálně i s použitím trvalého tahu. V případě neúspěchu bylo u pacientů s infekcí stimulačního systému indikováno chirurgické řešení. Tento postup je ve shodě s doporučením Heart Rhythm Society.²

Závěr

Se zvyšujícím se počtem implantovaných elektronických přístrojů v kardiologii stále častěji vyvstává nutnost adekvátního řešení komplikací, infekčních i neinfekčních. Perkutánní extrakce elektrod je etablovanou metodou, dosahující v našich podmínkách bezpečnosti i účinnosti srovnatelné s velkými evropskými centry. Nutnou podmínkou bezpečného provádění extrakcí je urgentní dostupnost kardiochirurga a dostatečný počet výkonů, jenž zajišťuje adekvátní trénink personálu. Výrazným prediktorem neúspěšného perkutánního výkonu zůstává stáří zavedených elektrod.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři deklarují, že nemají konflikt zájmů týkající se tématu této publikace.

Literatura

1. Národní registr implantabilních kardioverter-defibrilátorů 2019. <https://www.kardio-cz.cz/narodni-registry-vykonu-v-arytmologii-2019-1033/>. Navštíveno: 23. 5. 2021.
2. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm* 2017;14:e503–e551.
3. Jędrzejczyk-Patej E, Mazurek M, Kowalski O, et al. Device-related infective endocarditis in cardiac resynchronization therapy recipients – Single center registry with over 2500 person-years follow up. *Int J Cardiol* 2017;227:18–24.
4. Özcan C, Raunso J, Lamberts M, et al. Infective endocarditis and risk of death after cardiac implantable electronic device implantation: a nationwide cohort study. *Europace* 2017;19:1007–1014.
5. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669–675.
6. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-Year Trends in the Infection Burden for Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1001–1006.

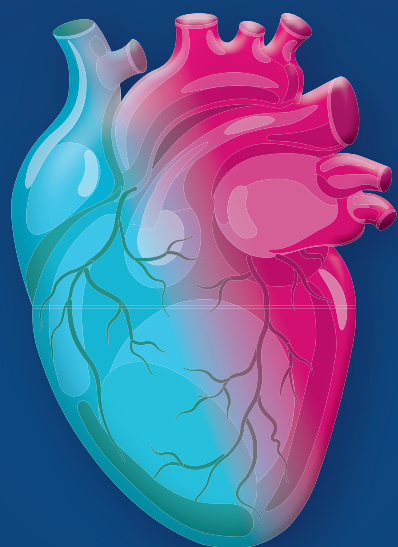
7. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: Temporal trends and causative insights. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:414–419.
8. Van Rees JB, Van Welsenes GH, Borleffs CJW, et al. Update on small-diameter implantable cardioverter-defibrillator leads performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:652–658.
9. Arnsbo P, Møller M. Updated appraisal of pacing lead performance from the Danish Pacemaker Register: The reliability of bipolar pacing leads has improved. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1401–1406.
10. Viganego F, O'Donoghue S, Eldadah Z, et al. Effect of Early Diagnosis and Treatment With Percutaneous Lead Extraction on Survival in Patients With Cardiac Device Infections. *Am J Cardiol* 2012;109:1466–1471.
11. Rijal S, Shah RU, Saba S. Extracting versus abandoning sterile pacemaker and defibrillator leads. *Am J Cardiol* 2015;115:1107–1110.
12. Bongioni MG, Dagres N, Estner H, et al. Management of malfunctioning and recalled pacemaker and defibrillator leads: Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2014;16:1674–1678.
13. Jacheć W, Polewczyk A, Segreti L, et al. To abandon or not to abandon: Late consequences of pacing and ICD lead abandonment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1006–1017.
14. Hussein AA, Tarakji KG, Martin DO, et al. Cardiac Implantable Electronic Device Infections: Added Complexity and Suboptimal Outcomes With Previously Abandoned Leads. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:1–9.
15. Lambert CT, Tarakji KG. Cardiac implantable electronic device infection. *Cleve Clin J Med* 2017;84(12 suppl 3):47–53.
16. Wilkoff BL, Kennergren C, Love CJ, et al. Bridge to surgery: Best practice protocol derived from early clinical experience with the Bridge Occlusion Balloon. Federated Agreement from the Eleventh Annual Lead Management Symposium. *Heart Rhythm* 2017;14:1574–1578.
17. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, et al. Lead Extraction in the Contemporary Setting: The LEXCon Study. An Observational Retrospective Study of Consecutive Laser Lead Extractions. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:579–586.
18. Brunner MP, Cronin EM, Wazni O, et al. Outcomes of patients requiring emergent surgical or endovascular intervention for catastrophic complications during transvenous lead extraction. *Heart Rhythm* 2014;11:419–425.
19. Sadek MM, Cooper JM, Frankel DS, et al. Utility of intracardiac echocardiography during transvenous lead extraction. *Heart Rhythm* 2017;14:1779–1785.
20. Sood N, Martin DT, Lampert R, et al. Incidence and Predictors of Perioperative Complications with Transvenous Lead Extractions: Real-World Experience with National Cardiovascular Data Registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2018;11:e004768. doi:10.1161/CIRCEP.116.004768
21. Perez AA, Woo FW, Tsang DC, Carrillo RG. Transvenous lead extractions: Current approaches and future trends. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;7:210–217.
22. Patel N, Azemi T, Zaeem F, et al. Vacuum assisted vegetation extraction for the management of large lead vegetations. *J Card Surg* 2013;28:321–324.
23. Bongioni MG, Kennergren C, Butter C, et al. The European Lead Extraction CONtrolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *Eur Heart J* 2017;38:2995–3005.
24. Roberto M, Sicuso R, Manganiello S, et al. Cardiac surgeon and electrophysiologist shoulder-to-shoulder approach: Hybrid room, a kingdom for two. A zero mortality transvenous lead extraction single center experience. *Int J Cardiol* 2019;279:35–39.
25. Afzal MR, Daoud EG, Matre N, et al. Risk Stratification prior to lead Extraction and impact on major intraprocedural complications (RISE protocol). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:2453–2459.
26. Buiten MS, van der Heijden AC, Schalijs MJ, van Erven L. How adequate are the current methods of lead extraction? A review of the efficiency and safety of transvenous lead extraction methods. *Europace* 2015;17:689–700.
27. Azarrafiy R, Tsang DC, Wilkoff BL, et al. Endovascular Occlusion Balloon for Treatment of Superior Vena Cava Tears During Transvenous Lead Extraction: A Multiyear Analysis and an Update to Best Practice Protocol. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2019;12:e007266. doi:10.1161/CIRCEP.119.007266



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,5}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,4,5}



Velmi dobrá snášenlivost^{2,3,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 18. 3. 2022. 2. Battershill A.J., *et al.* Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: *Drugs* 2006; 66(15): 1987. 3. Leonetti G., *et al.* Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med* 1988; 84(1B): 59-64. 4. Widimský J. jr., *et al.* Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2018; Suppl 7: 1-19. 5. Grassi G., *et al.* Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9(2): 66-74. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

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



PRO.MED.CS
Praha a.s.

Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**. **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetrící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslík šetrícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolaktone, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzt v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofií kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natřemii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvýživných pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí zachvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 18. 3. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte 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., Teletská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0112012165

The Effect of Renin-Angiotensin Blockers on COVID-19 Related Mortality: A Tertiary Center's Experience

Ersan Oflar^a, Atilla Koyuncu^a, Murat Erdem Alp^a, Hayat Kumbasar Karasmanoglu^b, Orcun Unal^c, Metin Onur Beyaz^d, Didem Melis Oztas^e, Murat Ugurlucan^f, Fatma Nihan Turhan Caglar^a

^a Cardiology Clinic, Bakirkoy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^b Infectious Diseases Clinic, Bakirkoy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul

^c Cardiovascular Surgery Clinic, Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul

^d Department of Cardiovascular Surgery, Hatay Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Hatay

^e Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul

^f Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Istanbul

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 19. 9. 2021

Revised: 16. 10. 2021

Accepted: 1. 11. 2021

Available online: 15. 6. 2022

Klíčová slova:

Angiotensin konvertující enzym

Covid-19

Pandemie

Renin-angiotenzin

SOUHRN

Kontext: První zprávy o onemocnění koronavirem v roce 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) ukázaly na zvýšenou mortalitu jedinců s hypertenzí, což vyvolalo obavy ohledně užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Cílem naší studie bylo posoudit možnost nepříznivého vlivu onemocnění covid-19 na závažnost hypertenze a účinnost antihypertenzní léčby.

Metody: Do studie bylo zařazeno 183 pacientů s onemocněním covid-19 prokázaným PCR testem, kteří byli v období od 15. března do 15. dubna 2020 přijati do naší nemocnice a následně odesláni na kardiologickou kliniku. Údaje byly získány z nemocničních záznamů.

Výsledky: Celkem 32 ze 183 pacientů s onemocněním covid-19 zemřelo v nemocnici. Incidence hypertenze se mezi pacienty, kteří přežili a zemřeli, statisticky významně nelišila (76 [50,3 %] vs. 19 [59,4 %]; $p = 0,352$). I když podíl pacientů užívajících inhibitory ACE byly v obou skupinách podobné, léčiva ze skupiny ARB užívalo statisticky významně více pacientů, kteří zemřeli, než těch, kteří přežili (11 [34,4 %] vs. 23 [15,2 %]; $p = 0,011$). Binární regresní analýza prokázala souvislost mezi užíváním ARB a mortalitou (OR: 0,032; 95% CI 1,045–2,623; $p = 0,032$).

Závěr: Naše studie potvrdila původní obavy týkající se možných škodlivých účinků lékové skupiny ARB na mortalitu v souvislosti s onemocněním covid-19.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: The first reports on coronavirus disease 2019 (COVID-19) revealed an exaggerated mortality rate in hypertensive patients. In this regard, concerns about angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors' and angiotensin-receptor blockers' (ARBs) have been aroused. Our aim in this study was to evaluate the potential bad outcome effect of hypertension and anti-hypertensive therapy on COVID-19.

Methods: 183 patients with polymerase-chain-reaction (PCR)-proven COVID-19, who were admitted to our hospital and consulted to cardiology department between 15th of March and 15th of April 2020 were included. Data were recruited from hospital records.

Results: Thirty-two out of 183 patients with COVID-19 died in hospital. Hypertension incidence was not statistically different between patients who survived and died (76 [50.3%] vs 19 [59.4%, $p = 0.352$]). Although the usage rate of ACEI were similar among groups, ARB usage rate was significantly higher in patients who died than survived (11 [34.4%] vs 23 [15.2%], $p = 0.011$). Binary regression analysis showed an association between ARBs and mortality (OR: 0.032, 95% CI 1.045–2.623, $p = 0.032$).

Conclusion: Our study confirmed previous concerns regarding a potential harmful effects of ARBs on COVID-19 related mortality.

Keywords:

Angiotensin converting enzyme

COVID-19

Pandemics

Renin-angiotensin

Address: F. Nihan Turhan Caglar, Cardiology Clinic, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Bakirkoy, Istanbul, Turkey,

e-mail: didemmls@outlook.com

DOI: 10.33678/cor.2021.123

Introduction

The preliminary reports regarding coronavirus disease 2019 (COVID-19) demonstrated a higher complication and death rate in patients with cardiovascular disease (CVD), especially hypertension.¹ Vice versa, there was a significant increase in the number of cardiac complications, from asymptomatic QT prolongation to cardiac death reported in several studies and case series about COVID-19.² The association between acute respiratory infections and CVD has been recognized previously during seasonal influenza outbreaks.³ Some viruses are now known to attack cardiac system by activating coagulation pathways, releasing proinflammatory mediators, and disturbing endothelial cell function.³

Nevertheless, there had been a distinct interest in angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin-receptor blockers (ARBs) in patients with COVID-19 after unrevealing which cellular factors are used by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for cell entry.⁴ Hoffman et al. identified angiotensin converting enzyme II (ACE2) as cell entry receptors for SARS-CoV-2.⁴ ACE2 is expressed in human airway epithelia as well as lung parenchyma, heart, kidneys and intestine. An interaction between a receptor-binding domain of SARS-CoV-2's spike with the ACE2 receptor enables viral entry into human cells.⁵

ACE2 is a zinc metalloendopeptidase that functions as a C-terminal peptidyl dipeptidase, and acts to convert Angiotensin II to Angiotensin 1-7.⁵ Some animal models have demonstrated increased ACE2 expression with ACEi and ARBs.^{6,7} However, this is controversial, because, first of all, not all the trials could reveal augmented ACE2 expression with ACEi and ARBs. Secondly, this uncertain effect seems to be a drug-specific effect, not a class effect.⁶ Even so, the American Heart Association, and the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology have stated that therapy with ACEi and ARBs should be continued unless proven to be harmful.^{8,9}

Hence, our aim in this study was to evaluate whether hypertension or ACEi-ARBs are potential risk factors for mortality in COVID-19 or not.

Methods

Data collection

Hospital electronic medical recordings was used as a resource to analyze data from all patients with COVID-19 who were admitted to the hospital and consulted to cardiology clinic between March 15, 2020 and April 15, 2020 and who were recorded as having either died in the hospital or survived to hospital discharge as of May 1, 2020. COVID-19 was diagnosed on the basis of the World Health Organization guidance.¹⁰ A positive laboratory finding for SARS-CoV-2 was defined as a positive result on high-throughput sequencing or real-time reverse-transcriptase-PCR (RT-PCR) assay of nasal or pharyngeal swab specimens. Patients who did not undergo testing, had no record of testing in the collaborative database, or had a negative test were not included in the present study. For this study, only one positive test was necessary for the

patient to be included in the analysis. Data on patients' demographic characteristics, coexisting conditions, and cardiovascular drug therapy were included in this analysis. Clinical information included age, sex, and underlying coexisting conditions as saved in the inpatient electronic health record. Laboratory findings recorded at the day of hospital admission were recorded. Estimated glomerular filtration rate was measured from MDRD equation.

The study was approved by the local ethics committee review board. The study complied with the Declaration of Helsinki and voluntary informed written consent was obtained from all patients included in this study.

Statistical analysis

The data are presented as the mean, median, standard deviation (SD) and percentages. All analysis was performed using IBM SPSS Statistics, V.20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). A Kolmogorov-Smirnov test used for normality of all quantitative variables. The comparison between groups of quantitative variables was performed with Mann-Whitney U test for two independent subgroups. Distribution for categorical variables were compared by chi-square or Fisher's exact test. Multiple binary logistic regressions with a backward stepwise method were used to assess risk factors on mortality and intensive care as dependent variables. All tests were two-tailed and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Among 183 patients hospitalized with COVID-19, 151 were successfully treated and discharged, and 32 patients died. Demographic features of the patients are described in Table 1. Accordingly, while age, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary artery disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and cerebrovascular event incidence was similar among groups, chronic renal failure incidence was higher in patients who

Table 1 – Demographic features of the patients

	COVID-19 survivors N = 151 n (%)	COVID-19 deaths N = 32 n (%)	p-value
Age	60.73±13.24	65.09±10.85	0.091
Hypertension	76 (50.3)	19 (59.4)	0.352
Diabetes	41 (27.2)	13 (40.6)	0.129
Hyperlipidemia	13 (8.6)	4 (12.5)	0.505
Coronary artery disease	28 (18.5)	9 (28.1)	0.235
Chronic renal failure	10 (6.6)	10 (31.2)	<0.001
Heart failure	10 (6.6)	6 (18.8)	0.040
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (5.2)	4 (12.5)	0.231
Cerebrovascular event	9 (6.0)	0	0.364
Sex (male)	64 (42.4%)	12 (37.5%)	0.611

Table 2 – Laboratory findings of the patient groups

	COVID-19 survivors N = 151 n (%)	COVID-19 deaths N = 32 n (%)	p-value
Troponin (ng/L)	570.18±2640.15	3535.81±15424.04	<0.001
eGFR (mL/min)	83.56±27.93	56.31±35.27	<0.001
CRP (mg/dL)	76.30±73.94	175.19±107.65	<0.001
Ferritin	383.33±725.85	2594.26±7821.23	<0.001
Procalcitonin (ng/mL)	0.46±3.14	8.68±12.31	<0.001
D dimer (µg/ml)	1.03±3.01	3.28±3.68	<0.001
WBC count (/µL)	6.77±2.84	12.64±6.72	<0.001
Hb (g/dL)	12.05±1.79	14.90±28.01	<0.001
Lymphocyte count (/µL)	1.69±3.31	1.40±2.55	<0.001

CRP – C reactive protein; eGFR – estimated glomerular filtration rate; Hb – hemoglobin; WBC – white blood cell count.

Table 3 – Antihypertensive treatment analysis of the patients

	COVID-19 survivors N = 151 n (%)	COVID-19 deaths N = 32 n (%)	p-value
ACEi	29 (19.2)	6 (18.8)	0.953
ARB	23 (15.2)	11 (34.4)	0.011
Other	26 (17.2)	2 (6.2)	0.175
Valsartan	8 (5.2)	4 (12.5)	0.228
Candesartan	4 (2.6)	3 (9.3)	0.105
Losartan	4 (2.6)	1 (3.1)	1.000
Olmесartan	2 (1.3)	1 (3.1)	0.440
Irbesartan	3 (1.9)	1 (3.19)	0.540
Telmisartan	3 (1.9)	0	1.000

died than survived (10 (31.2%) vs 10 (6.6%), $p < 0.001$). All the associated laboratory findings were elevated in patients who died than survived ($p < 0.001$) (Table 2). Antihypertensive treatment analysis of the patients are given in Table 3. Accordingly, while ACEi usage rate was

similar among survivors and non-survivors (29 [19.2%] vs 6 [18.8%], $p = 0.953$), ARB usage rate was significantly higher in patients who died compared to patients who survived (11 [34.3%] vs 23 [15.2%], $p = 0.011$). The usage rates of ARB subtypes were not different among groups, yet the sample size was too small for a more powerful analysis. Table 4 demonstrates binary logistic regression analysis for mortality predictors. ARB treatment, CRP, and ferritin serum levels were correlated with mortality (OR: 0.032, 95% CI 1.045–2.623, $p = 0.032$; OR: 1.007, 95% CI: 1.002–1.013, $p = 0.008$, OR: 1.001, 95% CI: 1.000–1.002, $p = 0.023$; respectively).

Discussion

Our study demonstrated that ARB usage was higher in patients with COVID-19 who died compared to those who survived, while neither ACEi nor different type of ARB treatment was different among groups. It is also important to note that we were not able to confirm previous concerns regarding a potential harmful association of hypertension with in-hospital mortality in this clinical context.

Most people who are infected with SARS-CoV-2 have mild symptoms and recover quickly, while others suffer from acute respiratory distress syndrome which is associated with hyperinflammatory syndrome, multi-organ dysfunction, and death. SARS-CoV-2 enters the pulmonary cells via the cellular surface receptor ACE2. After the entrance, ADAM metalloproteinase domain 17 (ADAM17) is activated to cleave ACE2, which results in the release of pro-inflammatory cytokines into the circulation. It has been postulated that patients with cardiovascular diseases, especially hypertension, are more prone to worse COVID-19 related outcomes than the general population. Moreover, a concern about potential harmful effect of ACEi and ARBs emerged as several studies had shown altered ACE2 expression with these medications.⁴ Besides, ACEi and ARB types appear to affect ACE2 expression differently.^{4,6} For instance, Ferrario et al demonstrated surged cardiac ACE2 mRNA and cardiac ACE2 activity with losartan, but not with lisinopril in a rat model.⁶ Ishiyama et al. showed upregulation of ACE2 after myocardial infarction by losartan and olmesartan in rats.¹⁰ Similarly,

Table 4 – Binary logistic regression analysis for mortality

Dependent: Mortality	B	SE	p	OR	95% CI for OR	
					Lower	Upper
ACEi	0.074	0.269	0.782	1.077	0.636	1.825
ARB	0.504	0.235	0.032	1.656	1.045	2.623
Other antihypertensives	-0.448	0.393	0.255	0.639	0.296	1.381
Age	0.018	0.022	0.414	1.018	0.975	1.064
Sex	-0.222	0.291	0.446	0.801	0.453	1.417
Troponin	0.000	0.000	0.073	1.000	0.999	1.000
CRP	0.007	0.003	0.008	1.007	1.002	1.013
Ferritin	0.001	0.001	0.023	1.001	1.000	1.002
D-dimer	0.129	0.085	0.128	1.138	0.963	1.345

Sukumaran et al. revealed augmented ACE2 activity by telmisartan in an experimental myocarditis model.¹²

On the other hand, nor ramipril neither valsartan increased ACE2 activity in an experimental myocardial infarction model.¹³ As against several cardiac ACE2 studies and few renal ACE2 studies, there are not any concerning ACEi and ARBs effect on pulmonary ACE2.¹⁴ In cross-sectional studies, plasma ACE2 activity was not elevated among patients who received long-term treatment with ACEi or ARBs due to various types of CVD, such as atrial fibrillation, heart failure, aortic stenosis, and coronary artery disease.^{14–17} In a Japanese longitudinal cohort study conducted on patients with hypertension, compared to untreated control patients urinary ACE2 levels were higher among patients who were administered olmesartan, but not enalapril or other ARBs (losartan, candesartan, valsartan, and telmisartan).¹⁸ In this manner, mortality rates were similar among ARB types in our study, however, the number of individuals using different types of ARBs were too small to make a powerful analysis. These conflicting data suggests that the potential ACEi and ARB effect on ACE2 expression and plasma levels is complicated, not uniform among subtypes, and lacks human studies to clarify their impact on pulmonary ACE2 expression.¹⁴ More importantly, it is not proven yet that any ACEi or ARB related ACE2 expression assists entry of SARS-CoV-2.¹⁴

On the other hand, it is argued that SARS-CoV-2 may be attacking residuary ACE2 receptors in hypertensive patients because the drugs have been bounded the receptors.¹⁹ Yet, angiotensin II levels increase and augments severe pulmonary disease development.¹⁹ This phenomenon has been also observed in patients with pneumonia and ARDS.²¹ Hence, hypertension and SARS-CoV-2 may have an interdependent effect, rather than a causality effect on disease prognosis.¹⁹ In early studies and case series hypertension was mostly reported to be related with fatality in COVID-19.¹⁹ A meta-analysis of 13 studies with 2893 patients with COVID-19, hypertension was found to increase disease severity by 2.5-fold.¹⁹ Our study found that hypertension was the most prevalent comorbidity in both group of COVID-19 patients (50.3% in survivors and 59.4% in non-survivors). However, the incidence of hypertension was not statistically different among groups ($p = 0.352$). Similar to our findings, Zhou et al. reported hypertension as the most common comorbidity in patients with COVID-19 (30%); however, they did not find hypertension as an independent risk factor for severe respiratory disease or death.²¹

Lymphopenia, decreased glomerular filtration rate (GFR), and elevated liver enzymes, lactate dehydrogenase (LDH), inflammatory markers like procalcitonin, C-reactive protein (CRP) and ferritin, D-dimer, prothrombin time (PT), troponin, and creatine phosphokinase (CPK) have been associated with worse outcome in COVID-19 patients.^{21–23} Similarly, all the particular laboratory features were significantly different among survivors and non-survivors in our study. Moreover, CRP and ferritin was found out to be associated with mortality in regression analysis (OR: 1.007, 95% CI: 1.002–1.013, $p = 0.008$, OR: 1.001, 95% CI: 1.000–1.002, $p = 0.023$; respectively). In a series of 1099 adult patients hospitalized with CO-

VID-19 in China, 83.2% had lymphopenia on admission.²⁴ Another meta-analysis of 7 studies with 1905 patients revealed that increased CRP, LDH and lymphopenia were significantly associated with COVID-19 severity.²⁵ Sharma et al. defined high D-dimer ($>1 \mu\text{g/L}$) levels as poor prognostic factor for COVID-19 infection.²⁶ In another series of 603 survivors and 249 non-survivors, an increased risk of in-hospital death was associated with elevated white blood cells, neutrophils, urea, creatinine, CPK, troponin, LDH and D-dimer.²⁷ Despite all the facts regarding increased mortality and morbidity as well as deteriorated laboratory features, Ugurlucan et al. indicated safe cardiac procedures in pediatric population with meticulous care and precautions.²⁸

Study limitations

This study was a retrospective, single-center, observational study with a small number of patients. Further study recruiting a larger number of hypertensive patients naive to treatment will be needed. Besides, we only included hospitalized patients with COVID-19. A group of patients who were not hospitalized and a control group would increase the power of the study.

Conclusion

In conclusion, this retrospective one-centered observational study involving patients hospitalized with COVID-19, we found an association between ARBs and mortality in this clinical context. We were not able to confirm previous concerns regarding a potential harmful association of hypertension with COVID-19 related mortality.

Funding

None.

Conflict of interest

None.

References

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China *Intensive Care Med* 2020;46:846–848. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6.
2. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802–810.
3. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016;1:274–281.
4. 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.e8–280.e8.
5. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281.e6–292.e6.
6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111: 2605–2610.

7. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA* 2020;323:1769-1770.
8. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. March 17, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
9. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 13, 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
10. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. March 13, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
11. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-976.
12. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Cardioprotective Effects of Telmisartan against Heart Failure in Rats Induced By Experimental Autoimmune Myocarditis through the Modulation of Angiotensin-Converting Enzyme-2/ Angiotensin 1-7/Mas Receptor Axis. *Int J Biol Sci* 2011;7:1077-1092.
13. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, et al. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:649-658.
14. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15:565-571.
15. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19:1280-1287.
16. Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:655-664.
17. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, et al. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One* 2018;13:e0198144.
18. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15-21.
19. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304-309.
20. Henry BM, Vixse J. Clinical characteristics of COVID-19 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1860-1861.
21. 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.
22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:934-943.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al.; for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
25. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2020;80:441-447.
26. Sharma R, Agarwal M, Gupta M, et al. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* 2020;55-70.
27. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med* 2020;S0953-6205(20)30165-5.
28. Ugurlucan M, Yildiz Y, Oztas DM, et al. Congenital cardiac interventions during the peak phase of COVID-19 pandemics in the country in a pandemics hospital in Istanbul. *Cardiol Young* 2020;30:1288-1296.

Výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor

(Atrial fibrillation as a risk factor in patients after cardiac arrest for ventricular fibrillation)

Jiří Šmíd, Vlastimil Vančura, Richard Rokyta

Kardiologická klinika, Komplexní kardiiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 12. 2021

Revidován: 21. 2. 2022

Přijat: 13. 3. 2022

Dostupný online: 9. 6. 2022

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu

Epidemiologie

Fibrilace komor

Fibrilace síní

Náhlá srdeční smrt

SOUHRN

Fibrilace síní je nejčastější arytmií vyskytující se v dospělé populaci. V řadě studií byla sledována spojitost mezi fibrilací síní a dalšími onemocněními srdce včetně náhlé srdeční smrti.

Cíl: Cílem naší studie bylo zanalýzovat výskyt fibrilace síní jako rizikového faktoru u nemocných po oběhové zástavě pro fibrilaci komor.

Metody: Do naší retrospektivní, monocentrické studie bylo zařazeno 514 osob po mimonemocniční oběhové zástavě, kteří byli hospitalizováni na kardiologické jednotce intenzivní péče. Pacienti podstoupili standardní poresuscitační péči včetně koronarografického a echokardiografického vyšetření. Z anamnestických údajů byla zjištěna přítomnost komorbidit a užívané medikace před vlastní zástavou oběhu se zaměřením na výskyt fibrilace síní. Tyto údaje byly následně dále vyhodnoceny.

Výsledky: Při srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem (VF s AKS) s pacienty s fibrilační zástavou bez akutního koronárního syndromu (VF bez AKS) byl jednoznačně prokázán vyšší výskyt fibrilace síní ve skupině VF bez AKS oproti skupině VF s AKS (celkový výskyt fibrilace síní [FS] 106 pacientů, 45,96 % × 24 pacientů, 13,95 %, $p < 0,0001$). V případech sledovaných komorbidit bylo ve skupině VF bez AKS statisticky významně větší zastoupení pacientů s již známou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a arteriální hypertenzí. Ve sledované medikaci užívali pacienti statisticky významně více inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)/sartany, beta-blokátory, digoxin, diuretika, antiagregační i antikoagulační terapii a statiny. Při srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem a s ischemickou chorobou srdeční (VF s AKS, s ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou bez akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS, bez ICHS) byl prokázán statisticky významně vyšší výskyt celkové fibrilace síní ve skupině VF bez AKS a bez ICHS (45 pacientů, 39,13 % × 4 pac., 16,67 %, $p = 0,0376$). Ve sledovaných komorbiditách nebyl zaznamenán významný rozdíl. Ve sledované medikaci byl významný rozdíl v užívání beta-blokátorů, antiagregační terapie a statinů, což je dáno přítomnou premorbidní ICHS.

Závěr: Naše práce potvrzuje fibrilaci síní jako významný rizikový faktor náhlé srdeční smrti u pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu oproti pacientům s akutním koronárním syndromem. Obdobně potvrzuje vyšší výskyt fibrilace síní u pacientů po fibrilační zástavě bez přítomné ICHS a akutního koronárního syndromu oproti pacientům s těmito onemocněními, což potvrzuje fibrilaci síní jako nezávislý rizikový faktor náhlé srdeční smrti.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in adults. Several studies were focused on the association between atrial fibrillation and other heart diseases, including sudden cardiac death.

Aim: The aim of our study was to analyse the incidence of atrial fibrillation as a risk factor after sudden cardiac arrest for ventricular fibrillation.

Methods: Retrospective, monocentric study included 514 people after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) hospitalized in the Cardiology Intensive Care Unit. Patients underwent standard post-resuscitation management (including coronary angiography and echocardiography). The case history of patients was found (comorbidities, medication, and presence of atrial fibrillation before the actual OHCA). These data were further evaluated then.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jiří Šmíd, Kardiologická klinika, Komplexní kardiiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín, e-mail: smidjirka@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.025

Results: A higher incidence of atrial fibrillation was clearly demonstrated in comparison of patients with cardiac arrest due to ventricular fibrillation without ACS (VF without ACS) compared to the patients with ACS (total incidence AF 106 pts., 45.96% × 24 pts., 13.95%, $p < 0.0001$). There were statistically more patients with already known coronary artery disease and arterial hypertension in the group of VF without ACS and patients used statistically significantly more ACEi/sartans, beta-blockers, digoxin, diuretics, antiplatelet and anticoagulant therapy, and statins. A comparison of patients with cardiac arrest due to ventricular fibrillation with acute coronary syndrome and coronary artery disease (VF with ACS with CAD) with patients with ventricular fibrillation without acute coronary syndrome and without coronary artery disease (VF without ACS without CAD) showed a statistically significantly higher incidence of total atrial fibrillation in the VF group without ACS and without CAD (45 pts., 39.13% × 4 pts., 16.67%, $p = 0.0376$). There was no significant difference in the monitored comorbidities. There was a significant difference in the use of beta-blockers, antiplatelet therapy and statins in the monitored medication, which is due to the presence of coronary artery disease before cardiac arrest.

Conclusion: Our investigation confirmed atrial fibrillation as a significant risk factor for sudden cardiac death in patients with cardiac arrest without acute coronary syndrome compared to patients with acute coronary syndrome. Similarly, it confirms a higher incidence of atrial fibrillation in patients after cardiac arrest due to ventricular fibrillation without coronary artery disease and acute coronary syndrome compared to patients with these diseases. This confirms atrial fibrillation as an independent risk factor for sudden cardiac death.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Atrial fibrillation

Epidemiology

Sudden cardiac death

Ventricular fibrillation

Úvod

Náhlá srdeční smrt (do jedné hodiny od vzniku symptomů) je uváděna jako příčina úmrtí v případech, že zemřelý trpěl vrozenou nebo získanou srdeční chorobou, která byla potenciálně smrtelná, nebo při pitvě bylo zjištěno onemocnění srdce nebo cév, které pravděpodobně vedlo k úmrtí, nebo při pitvě nebyla zjištěna žádná zjevná extrakardiální příčina úmrtí, a tudíž byla pravděpodobnou příčinou úmrtí porucha srdečního rytmu.¹ Náhlá srdeční smrt patří k častým příčinám úmrtí dospělých, je uváděno kolem 15–20 % úmrtí.² Zčásti se na vzniku podílí akutní infarkt myokardu či již přítomné strukturální onemocnění srdce zejména s významně sníženou systolickou funkcí levé komory (LK) či jiný spouštěcí podnět.

Fibrilace síní (dále FS) patří mezi nejběžnější arytmie, vyskytuje se u 1–2 % populace a její incidence roste s věkem. Jedná se o onemocnění, které je spojeno s nárůstem mortality i morbidity, například vznikem či progresí srdečního selhání, zvýšeným rizikem akutního infarktu myokardu a v neposlední řadě vznikem cévní mozkové příhody (CMP) jak tromboembolické, tak hemoragické etiologie při antikoagulační terapii.³

Doposud nejsou známy spolehlivé ukazatele ke stratifikaci rizika náhlého vzniku maligní arytmie zejména u pacientů bez systolické dysfunkce LK či bez anamnézy známého srdečního onemocnění. Také se může jednat o první projev subklinického globálního arytmiického substrátu, jenž se prezentuje vyšším výskytem fibrilace síní. Cílem studie je porovnat výskyt fibrilace síní u nemocných s fibrilační zástavou oběhu (SCD-VF) při akutním infarktu myokardu (AKS) oproti nemocným bez AKS a zároveň zjistit ostatní rizikové faktory asociované s fibrilační zástavou oběhu.

Metodika

V naší retrospektivní, monocentrické studii byli hodnoceni pacienti hospitalizovaní na Kardiologické klinice Komplexního kardiiovaskulárního centra FN Plzeň pro fibrilační zástavu oběhu za šestileté období od ledna 2013 do prosince 2018.

Do studie byli zařazeni pacienti jak s mimonemocniční oběhovou zástavou, tak pacienti se zástavou oběhu v našem nemocničním zařízení. Fibrilační zástava oběhu byla verifikována na základě prvního registrovaného rytmu. Nemocní, u nichž byl jako primární příčina zástavy oběhu diagnostikován akutní koronární syndrom, podstoupili urgentní koronarografické vyšetření s eventuální revascularizací. Následně byli pacienti přijati k poresuscitační péči na Kardiologickou jednotku intenzivní péče Kardiologické kliniky. U všech pacientů byla následně odebrána anamnestická data, která byla získána z předešlé zdravotnické dokumentace, od rodinných příslušníků, eventuálně od samotných pacientů po restituci zdravotního stavu. Zaměřili jsme se na údaje o přítomnosti komorbidit, jakými jsou ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, chronická renální insuficience, proběhlá cévní mozková příhoda, onemocnění štítné žlázy a přítomnost chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) či asthma bronchiale. Údaje stran užívané medikace byly opět získávány ve vztahu před zástavou oběhu se zaměřením na antihypertenziva, antiagregační a antikoagulační terapii a běžně užívaná antiarytmika. Za hospitalizace bylo provedeno echokardiografické vyšetření ke zhodnocení strukturálního onemocnění srdce včetně funkce obou komor. Z údajů z hospitalizace byla následně získána data o eventuelním výskytu fibrilace síní v průběhu hospitalizace. Tyto údaje byly následně podrobeny dalšímu zpracování.

Statistické hodnocení, užitá analýzy

Statistická analýza dat byla provedena užitím softwaru SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Pro měřené parametry byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum. U kategoriálních proměnných byly zkoumány jejich absolutní a relativní četnosti. Na porovnání distribucí zkoumaných parametrů mezi testovanými skupinami byly použity neparametrické testy (Wilcoxonův dvouvýběrový test). Rozdíly četností byly testovány pomocí χ^2 testu a Fisherova exaktního testu. Klinický dopad jednotlivých faktorů jsme vyjádřili pomocí poměru šancí (OR) + 95% intervalu spolehlivosti (CI). Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha < 5\%$.

Definice

Fibrilační zástava oběhu je definována jako náhlá zástava oběhu, při které došlo k náhlému přerušení cirkulace krve v systémovém krevním oběhu s EKG registrací fibrilace komor, jako primárního srdečního rytmu. Tento rytmus byl zachycen a popsán pracovníky rychlé lékařské pomoci (RLP) v terénu, eventuálně primárně zasahujícími nemocničními lékaři v případě zástavy v nemocničním zařízení.

Akutní koronární syndrom byl definován na základě průkazu myokardiální nekrózy v klinické situaci odpovídající akutní myokardiální ischemii. V našem případě, v přítomnosti oběhové zástavy, bylo použito kritérium nově vzniklých elevací úseků ST, nově vzniklé blokády levého Tawarova raménka (LBBB), eventuálně deprese úseku ST s průkazem poruchy kinetiky srdeční stěny pro danou lokalizaci a identifikace koronárního postižení potvrzujícího diagnózu akutního koronárního syndromu v korelátu s dynamikou kardiocardiologického laboratoře.⁴

Fibrilace síní (FS) je definována jako supraventrikulární arytmie, která je charakterizována rychlou, nekoordinovanou aktivitou síní. Na EKG je přítomna nepravidelná aktivita komor (nepravidelné intervaly R-R), není přítomna vlna P, jsou přítomny rychlé fibrilační vlnky. Frekvence komor závisí na převodních vlastnostech atrioventrikulárního (AV) uzlu, tonu sympatiku a vagu a na podávané medikaci.⁵

Fibrilace síní je anamnesticky definována jako dokumentovaná přítomnost paroxysmální, perzistentní či permanentní formy FS ve výčtu diagnóz z předešlých lékařských vyšetření, lékařské dokumentace či anamnestických údajů před hospitalizací pro oběhovou zástavu. Typ fibrilace síní byl uváděn dle uvedené diagnózy při přijetí. Prvotní záchyt fibrilace síní je definován jako nově zachycená FS u pacienta za hospitalizace pro oběhovou zástavu.

Systolická funkce LK byla určována na základě standardního echokardiografického vyšetření, kdy bylo hodnoceno strukturální onemocnění srdce včetně funkce obou komor. Toto vyšetření bylo prováděno za hospitalizace pro oběhovou zástavu.

Charakteristika souboru

Ve sledovaném období bylo na našem pracovišti hospitalizováno celkem 514 pacientů po náhlé srdeční zástavě. Pětadvacet bylo vyřazeno z důvodu nemožnosti získání relevantních anamnestických dat. Ze zbylých zařazených 489 pacientů byla u 407 pacientů dokumentována fibrilační zástava oběhu (SCD-VF). Zařazení pacienti s fibrilační zástavou oběhu byli dále rozděleni do čtyř skupin k dalšímu zkoumání. Porovnávali jsme skupinu pacientů s fibrilační zástavou oběhu s prokázaným akutním koronárním syndromem (VF + AKS) vůči skupině pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu (VF bez AKS) a dále skupinu pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS bez ICHS) vůči skupině s fibrilační zástavou oběhu s AKS a s ICHS (VF + AKS + ICHS) (obr. 1).

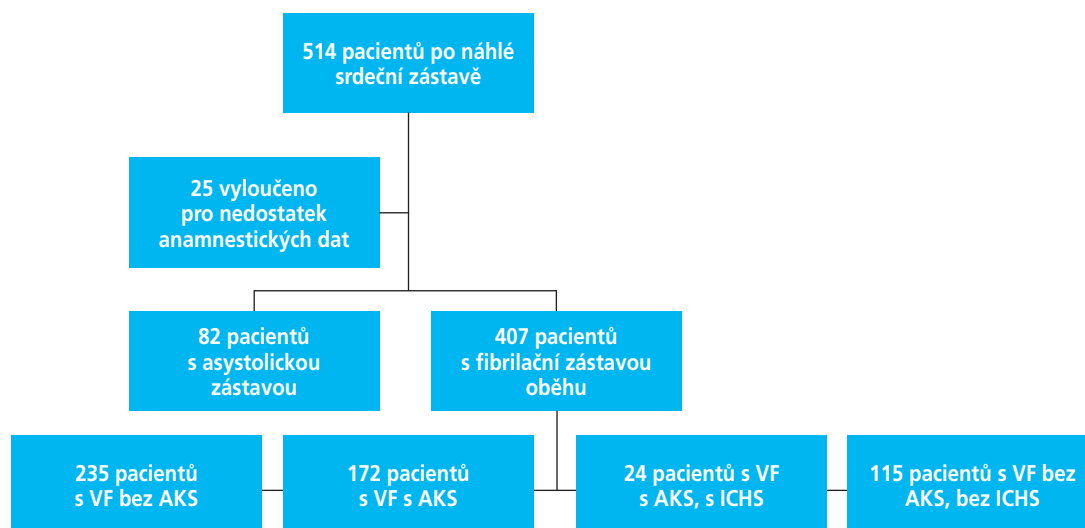
Ze 79,85 % (325 pacientů) se jednalo o muže. Akutní koronární syndrom (AKS) mělo 172 pacientů (42,26 %), z toho 137 (33,66 %) mělo AKS s elevacemi úseku ST (infarkt myokardu s elevacemi úseku ST, STEMI). Fibrilace síní se vyskytla celkem u 132 (32,43 %) pacientů s fibrilač-

Tabulka 1 – Charakteristika pacientů s fibrilační zástavou oběhu

	VF celkově	
Počet	407	79,18 %
Věk	62,44 ± 13,32	
Pohlaví mužské	325	79,85 %
Úmrtí za hospitalizace/30. den	59	14,50 %
Úmrtí následně do roka	22	5,41 %
AKS	172	42,26 %
STEMI	137	33,66 %
Akutní PE	2	0,49 %
ICHS	144	35,38 %
Fibrilace síní celkově	132	32,43 %
Paroxysmální	40	9,83 %
Perzistentní	50	12,29 %
Permanentní	42	10,32 %
Systolická funkce LK, EF %	42,08 ± 13,72	
> 50 %	133	35,09 %
40–50 %	104	27,44 %
31–39 %	41	10,82 %
< 30 %	101	26,65 %
Arteriální hypertenze	239	59,01 %
Diabetes mellitus	86	21,18 %
CKD	43	10,59 %
CHOPN/AB	33	8,13 %
Tyreopatie	22	5,42 %
CMP	34	8,37 %
Medikace		
ACEI/Sartany	177	43,49 %
Beta-blokátory	142	34,89 %
Digoxin	15	3,69 %
Amiodaron	8	1,97 %
Rytmonorm	2	0,49 %
Diuretika	109	26,78 %
Jiná antihypertenziva	79	19,41 %
Antiagregace	108	26,54 %
Antikoagulace	62	15,23 %
Statiny	117	28,75 %
Letrox	22	5,41 %

AB – asthma bronchiale; ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKS – akutní koronární syndrom; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; EF – ejekční frakce; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; PE – plicní embolie; STEMI – infarkt myokardu s elevacemi úseku ST; VF – fibrilace komor.

ní zástavou oběhu, z toho anamnesticky byla zjištěna FS u 108 (26,5 %) pacientů. Ze sledovaných onemocnění byly nejvíce zastoupeny arteriální hypertenze 239 (59,01 %), ICHS 144 (35,38 %) a diabetes mellitus 86 (21,1 %). V medikaci byly nejvíce zastoupeny ACEI/sartany (43,49 %),



Obr. 1 – Rozdělení souboru. AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; VF – fibrilace komor.

Tabulka 2 – Výskyt fibrilace síní u pacientů ve skupině s VF, s AKS a s VF, bez AKS					
	Zástavy s VF, bez AKS		Zástavy s VF, s AKS		p
Fibrilace síní	FS anamnesticky				
Paroxysmální	25	10,64 %	4	2,33 %	0,0014
Perzistentní	32	13,62 %	6	3,49 %	0,0004
Permanentní	35	14,89 %	6	3,49 %	< 0,0001
	FS anamnesticky + prvozáchyt				
Paroxysmální	33	14,04 %	7	4,07 %	0,0007
Perzistentní	40	16,60 %	11	6,40 %	0,002
Permanentní	37	15,32 %	6	3,49 %	< 0,0001
Celkově	106	45,96 %	24	13,95 %	< 0,0001

AKS – akutní koronární syndrom; FS – fibrilace síní; VF – fibrilace komor.

Tabulka 3 – Charakteristika souboru s VF, s AKS a s VF, bez AKS					
	Zástavy s VF, bez AKS		Zástavy s VF, s AKS		p
Počet	235	57,74 %	172	42,26 %	
Věk	63,41 ± 14,12		61,11 ± 12,05		0,0065
Pohlaví mužské	185	78,72 %	140	81,40 %	0,5338
Úmrtí za hospitalizace/30. den	30	12,77 %	29	16,86 %	0,2572
Úmrtí následně do roka	15	6,38 %	7	4,07 %	0,3781
STEMI			137	79,65 %	<0,0001
Akutní PE	2	0,85 %	0	0,00 %	0,5108
ICHS	120	51,06 %	24	13,95 %	<0,0001
Systolická funkce LK, EF %	41,44 ± 14,67		43,12 ± 12,02		0,211
> 50 %	83	35,62 %	50	34,25 %	0,8709
40–50 %	51	21,89 %	53	36,30 %	0,0032
31–39 %	27	11,59 %	14	9,59 %	0,6601
< 30 %	72	30,90 %	29	19,86 %	0,0247
Arteriální hypertenze	157	67,09 %	82	47,95 %	0,0001
Diabetes mellitus	57	24,26 %	29	16,96 %	0,0854

Pokračování na další straně

Tabulka 3 – Charakteristika souboru s VF, s AKS a s VF, bez AKS (Dokončení)

	Zástavy s VF, bez AKS		Zástavy s VF, s AKS		p
CKD	27	11,49 %	16	9,36 %	0,5183
CHOPN/AB	21	8,94 %	12	7,02 %	0,5823
Tyreopatie	15	6,38 %	7	4,09 %	0,3787
CMP	24	10,21 %	10	5,81 %	0,1467
Medikace					
ACEI/sartany	125	55,56 %	52	32,10 %	< 0,0001
Beta-blokátory	106	46,90 %	36	22,22 %	< 0,0001
Digoxin	13	5,75 %	2	1,23 %	0,0301
Amiodaron	7	3,10 %	1	0,62 %	0,1466
Rytmonorm	2	0,88 %	0	0,00 %	0,5123
Diuretika	92	40,71 %	17	10,56 %	< 0,0001
Jiná antihypertenziva	44	19,47 %	35	21,60 %	0,6116
Antiagregace	83	36,73 %	25	15,43 %	< 0,0001
Antikoagulace	51	22,57 %	11	6,79 %	< 0,0001
Statiny	86	38,05 %	31	19,14 %	< 0,0001
Letrox	16	7,08 %	6	3,70 %	0,1857
Thyrozol	0	0,00 %	1	0,62 %	0,4175

AB – asthma bronchiale; ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKS – akutní koronární syndrom; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; EF – ejekční frakce; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; PE – plicní embolie; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; VF – fibrilace komor.

Tabulka 4 – Výskyt fibrilace síní u pacientů ve skupině s VF, AKS, ICHS a s VF, bez AKS, bez ICHS

	VF bez AKS, bez ICHS		VF + AKS + ICHS		p
Fibrilace síní	FS anamnesticky				
Paroxysmální	10	8,70 %	1	4,17 %	0,6893
Perzistentní	13	11,30 %	1	4,17 %	0,4637
Permanentní	17	14,78 %	2	8,33 %	0,5279
	FS anamnesticky + prvozáchyt				
Paroxysmální	12	10,43 %	1	4,17 %	0,4666
Perzistentní	15	13,04 %	1	0,00 %	0,3058
Permanentní	18	15,65 %	2	8,33 %	0,5264
Celkově	45	39,13 %	4	16,67 %	0,0376

AKS – akutní koronární syndrom; FS – fibrilace síní; ICHS – ischemická choroba srdeční; VF – fibrilace komor.

beta-blokátory (34,89 %), statiny (28,75 %) a diuretika (26,78 %). Antikoagulační terapie byla již užívána 62 pacienty (15,23 %), charakteristika souboru viz tabulku 1.

Výsledky

Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem (VF s AKS) s pacienty s fibrilační zástavou bez akutního koronárního syndromu (VF bez AKS)

V tomto srovnání bylo zařazeno celkem 235 pacientů se zástavou VF bez AKS, kteří byli srovnáváni se 172 pacienty s VF s AKS. V porovnání pacientů byl jednoznačně prokázán vyšší výskyt fibrilace síní ve skupině VF bez AKS oproti skupině VF s AKS (celkový výskyt FS 106 pacientů, 45,96 %

× 24 pacientů, 13,95 %, $p < 0,0001$). Z 86 % se tato fibrilace síní již vyskytovala anamnesticky a její zastoupení bylo rovnoměrné ve formě paroxysmální, perzistentní i permanentní a statisticky významný byl i rozdíl ve výskytu jednotlivých forem FS u těchto skupin (tabulka 2).

V případě sledovaných komorbidit bylo ve skupině VF bez AKS statisticky významně větší zastoupení pacientů s již známou ICHS (120 pacientů, 51,06 % × 24 pacientů, 13,95 %, $p < 0,0001$) a s arteriální hypertenzí (157 pacientů, 67,09 % × 82 pacientů, 47,95 %, $p = 0,0001$). Ve sledované medikaci užívali pacienti statisticky významně více ACEI/sartany, beta-blokátory, digoxin, diuretika, antiagregační i antikoagulační terapii a statiny (tabulka 3). Při sledování ejekční frakce (EF) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v průměrné EF. Bylo zjištěno větší zastoupení pacientů s EF nižší než 30 % ve skupině VF bez AKS

Tabulka 5 – Charakteristika souboru s VF, AKS, ICHS a s VF, bez AKS, bez ICHS

	VF bez AKS, bez ICHS		VF + AKS + ICHS		p
Počet	115	82,73	24	17,27	
Věk	58,06 ± 18,87		64,66 ± 13,12		0,0713
Pohlaví mužské	82	71,30 %	22	91,67 %	0,0397
Úmrtí za hospitalizace/30. den	15	13,04 %	5	20,83 %	0,3416
Úmrtí následně do roka	3	2,61 %	1	4,17 %	0,5358
STEMI			11	45,83 %	< 0,0001
Systolická funkce LK, EF %	45,61 ± 16,39		41,17 ± 11,95		0,1302
> 50 %	61	53,51 %	7	31,82 %	0,1031
40–50 %	17	14,91 %	6	27,27 %	0,2690
31–39 %	9	5,26 %	4	18,18 %	0,2685
< 30 %	30	26,32 %	5	22,73 %	0,9313
Arteriální hypertenze	66	57,39 %	18	75,00 %	0,1675
Diabetes mellitus	18	15,65 %	7	29,17 %	0,1437
CKD	7	6,09 %	4	16,67 %	0,0974
CHOPN/AB	6	5,22 %	3	12,50 %	0,1868
Tyreopatie	9	7,83 %	1	4,17 %	0,528
CMP	8	6,96 %	3	12,50 %	0,4029
Medikace					
ACEI/sartany	53	47,75 %	12	52,17 %	0,8196
Beta-blokátory	35	31,25 %	17	73,91 %	0,0003
Digoxin	7	6,25 %	2	8,70 %	0,6501
Amiodaron	4	3,57 %	1	4,35 %	0,8575
Rytmonorm	1	0,89 %	0	0,00 %	0,6492
Diuretika	31	27,68 %	5	22,73 %	0,7944
Jiná antihypertenziva	23	20,54 %	5	21,74 %	0,8968
Antiagregace	16	14,29 %	12	52,17 %	0,0002
Antikoagulace	26	23,21 %	6	26,09 %	0,7902
Statiny	25	22,32 %	12	52,17 %	0,0085
Letrox	8	7,14 %	1	4,35 %	0,6245

AB – asthma bronchiale; ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKS – akutní koronární syndrom; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; EF – ejekční frakce; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční; LK – levá komora; PE – plicní embolie; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; VF – fibrilace komor.

(30,9 % × 19,86 %, $p = 0,0247$). Daný rozdíl je dán zejména již anamnesticky přítomnou ICHS, respektive možným stavem po infarktu myokardu u pacientů v této skupině (VF bez AKS). Hodnocení ejekční frakce je však také ovlivněno jejím hodnocením v průběhu nynější hospitalizace, tedy stavu po fibrilační zástavě, a to zejména u pacientů přijímaných pro AKS.

Srovnání pacientů s fibrilační zástavou s akutním koronárním syndromem a s ischemickou chorobou srdeční (VF s AKS, s ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou bez akutního koronárního syndromu a bez ischemické choroby srdeční (VF bez AKS, bez ICHS)

V tomto srovnání bylo zařazeno 115 pacientů po zástavě oběhu bez známek AKS a bez známé ICHS a 24

pacientů s prodělanou AKS a již známou ICHS. V tomto případě byl prokázán statisticky významně vyšší výskyt celkové fibrilace síní ve skupině VF bez AKS a bez ICHS (45 pacientů, 39,13 % × 4 pacientů, 16,67 %, $p = 0,0376$) (tabulka 4).

Ve sledovaných komorbiditách nebyl zaznamenán významný rozdíl. Ve sledované medikaci byl významný rozdíl v užívání beta-blokátorů (31,25 % × 73,91 %, $p = 0,0003$), antiagregační terapie (14,29 % × 52,17 %, $p = 0,0002$) a statinů (22,32 % × 52,17 %, $p = 0,0085$), což je dáno přítomnou ICHS premorbidně (tabulka 5). Ve zjištěné ejekční frakci nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl jak v průměrné EF, tak v jednotlivých skupinách. Data jsou však limitována nízkým počtem pacientů zejména ve skupině VF + AKS + ICHS.

Diskuse

V našem sledování je udávána fibrilace komor příčinou většiny oběhových zástav u hospitalizovaných s mimone-mocniční zástavou oběhu oproti asystolické zástavě oběhu. Tito pacienti mají oproti nemocným s asystolickou zástavou oběhu lepší prognózu, která je dána prvotní příčinou zástavy oběhu a skladbou komorbidit jako rizikových faktorů. Cílem naší studie bylo definovat tyto rizikové faktory s důrazem na zjištění přítomnosti fibrilace síní jako potenciálního ukazatele arytmogenního substrátu u těchto pacientů. Z patofyziologického hlediska je známo, že fibrilace síní vzniká u nemocných jak se známým strukturálním onemocněním srdce, tak i bez něj. A zároveň FS a náhlá srdeční smrt mohou sdílet určité shodné rizikové faktory. V konsenzu expertů z roku 2016 byla definována tzv. atriální kardiomyopatie jako komplex strukturálních, architektonických, kontraktálních nebo elektrofyziologických změn postihující síně s potenciálem klinické manifestace. A tyto změny mohou ve větší či menší míře postihovat i komory.⁶

Naše práce potvrzuje tento možný vztah již ve srovnání pacientů s VF bez AKS k pacientům s VF s AKS, kdy výskyt fibrilace síní je u pacientů s VF bez AKS významně vyšší a tento výskyt je vyšší již premorbidně, resp. před oběhovou zástavou. Toto ukazuje fibrilaci síní jako možný rizikový faktor bez vlivu přítomného akutního koronárního syndromu. Ve skupině VF bez AKS jsou však přítomni již z poloviny pacienti se známou ICHS (51 %) a arteriální hypertenzí (67 %), tedy pacienti s již známým rizikovým profilem. Vztah ICHS a FS byl popsán v řadě prací, kdy se prevalence ICHS u pacientů s FS pohybuje kolem 17–46,5 %.⁷ Ve velkých studiích ROCKET-AF a RELY se ICHS vyskytovala v 17 % případů u pacientů s FS.^{8,9} A samotná ICHS byla detekována až u 80 % pacientů starších 35 let s náhlou srdeční smrtí.¹⁰ Arteriální hypertenze je riziková zejména kvůli rozvoji hypertrofie levé komory a s ní spojené diastolické dysfunkci. Toto bylo potvrzeno mimo jiné i ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, kde 93,6 % osob se zástavou oběhu mělo léčenou arteriální hypertenzi a 24,3 % mělo hypertrofii LK dle EKG a arteriální hypertenze a známky hypertrofie byly rizikovým faktorem zástavy oběhu u pacientů s FS.^{11,12}

K vyloučení těchto dvou rizikových faktorů jsme provedli srovnání pacientů s fibrilační zástavou oběhu bez přítomné AKS či ICHS (VF bez AKS bez ICHS) s pacienty s fibrilační zástavou a přítomným AKS či ICHS (VF + AKS + ICHS). Při tomto srovnání nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu jiných komorbidit a byla potvrzena statisticky významně vyšší přítomnost fibrilace síní ve skupině pacientů se zástavou oběhu bez AKS a ICHS. Přestože je naše sledování limitováno relativně nízkým počtem případů ve skupině s AKS a ICHS, potvrzuje již známá data z dřívějších prací, která ukazují dvoj- až trojnásobné riziko výskytu fibrilace komor u pacientů s FS bez AKS.^{13,14}

Závěr

Naše práce potvrzuje fibrilaci síní jako významný rizikový faktor náhlé srdeční smrti u pacientů s fibrilační

zástavou oběhu bez akutního koronárního syndromu oproti pacientům s akutním koronárním syndromem. Obdobně potvrzuje vyšší výskyt fibrilace síní u pacientů po fibrilační zástavě bez přítomné ICHS a akutního koronárního syndromu oproti nemocným s těmito onemocněními, což potvrzuje fibrilaci síní jako nezávislý rizikový faktor náhlé srdeční smrti. Nadále zůstává výzvou bližší riziková stratifikace zatím nízké rizikových nemocných s pouze přítomnou fibrilací síní bez jiných komorbidit a s možnou implementací těchto zjištění do prevence náhlé srdeční smrti.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že žádný střet zájmů nenastal.

Financování

Charles University Research Program Q38 (Kardiovaskulární výzkumný projekt UK Q 38) the Ministry of Health of the Czech Republic Conceptual Development of Research Organization (Faculty Hospital in Pilsen (FNPI), 00669806) – Institucionální výzkum FN Plzeň, 00669806, MZ ČR.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že požadavek informovaného souhlasu se zde popsané studie netýká.

Literatura

1. Kautzner J, Osmančík P. Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e29–e80.
2. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1887–1906.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618–e651.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
6. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. Document Reviewers. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:1455–1490.
7. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci* 2018;63:30–35.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.

9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RELY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;17:1139–1151.
10. Douglas PZ, Hein JJW. Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998;98:2334–2351.
11. Okin PM, Bang CN, Wachtell K, et al. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;2:243–251.
12. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003735.
13. Bardai A, Blom MT, van Hoeijen DA, et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:1033–1039.
14. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Internal Medicine* 2013;173:29–35.

Potřebujete rychlou
a účinnou protideštičkovou
léčbu pro snadné
překlenutí PCI*?

Certified



Corporation

Kengrexal[®] cangrelor

intravenózní P2Y₁₂ inhibitor s rychlou **ON/OFF** reakcí¹

- Maximální destičková inhibice za ~2 min.^{1,2}
- Prokázané snížení rizika periprocedurálních komplikací (IM i trombózy stentu)²
- Bez úpravy dávky u pacientů s ledvinovou i jaterní insuficiencí²
- Bez cytochrom P450 lékových interakcí²
- Snadný převod na p.o. P2Y₁₂ inhibitory²

Zkrácená informace o přípravku

Název a složení: Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok. Jedna lahvička obsahuje cangrelorom natricum, což odpovídá cangrelorom 50 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту cangrelorom 10 mg. Po naředění obsahuje 1 ml koncentráту cangrelorom 200 µg. **Indikace:** Kengrexal, podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován ke snížení výskytu kardiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibitorem P2Y₁₂ možná nebo vhodná. **Dávkování a způsob užívání:** Doporučená dávka Kengrexalu u pacientů podstupujících PCI, je intravenózní bolus v dávce 30 µg/kg, bezprostředně následovaný intravenózní infuzí v dávce 4 µg/kg/min. Bolusovou injekci a infuzi je třeba podat před provedením zákroku a pokračovat v ní po dobu nejméně 2 hodin nebo po dobu trvání zákroku, podle toho, co bude trvat déle. Dle rozhodnutí lékaře lze v infuzi pokračovat po dobu celkem 4 hodin. **Kontraindikace:** Aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení z důvodu poruchy hemostázy a/nebo ireverzibilních poruch koagulace nebo v důsledku nedávné velké operace/traumatu nebo nekontrolovatelné závažné hypertenze. Jakákoli anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Klopidoogrel podávaný během infuze kangreloru nemá očekávanou inhibici na krevní destičky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji mírné až středně těžké krvácení a dušnost. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha. www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní upozornění:** Podávání Kengrexalu může zvýšit riziko krvácení, srdeční tamponády, obsahuje sorbitol, pacienti s intolerancí fruktózy by ho neměli užívat. **Těhotenství a kojení:** Podávání Kengrexalu v těhotenství se nedoporučuje. Neví se, zda se Kengrexal vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojení nelze vyloučit. **Zvláštní požadavky pro uchovávání:** Před rekonstitucí se nevyžaduje, po ní viz bod 6.3. SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Itálie. **Reg. č.:** EU/1/15/994/001. **Datum schválení SPC:** duben 2022. **Přípravek je pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Před předepsáním přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku.

* Percutaneous coronary intervention

Literatura:

1. Akers S et al. J Clin Pharmacol. 2010; 50(1):27-35.
2. SPC přípravku Kengrexal 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční / infuzní roztok.

Chiesi CZ s.r.o.

Smrčkova 2485/4, 180 00 Praha 8

Tel.: +420 261 221 745; Tel/Fax: +420 261 221 767

chiesi-cz@chiesi.com

www.chiesi.cz



The power and wisdom of prevention. Cardiovascular risk, new challenge, and approach to PLWH

Ricardo Massmann^a, David Jilich^b, Lukáš Fleischhans^b, Marek Malý^c,
Ladislav Machala^d

^a Department of Infectious and Tropical Diseases, Third Faculty of Medicine, Charles University and Na Bulovce Hospital, Prague

^b Department of Infectious and Tropical Diseases, First Faculty of Medicine, Charles University and Na Bulovce Hospital, Prague

^c Department of Biostatistics, National Institute of Public Health, Prague

^d Department of Infectious Diseases, Third Faculty of Medicine, Charles University and Na Bulovce Hospital, Prague and HIV/AIDS Center – Department of Infectious Diseases, Bulovka University Hospital, Prague

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 21. 9. 2021

Revised: 31. 10. 2021

Accepted: 16. 11. 2021

Available online: 14. 6. 2022

Klíčová slova:

Antiretroviróvá terapie

Ateroskleróza

Kardiovaskulární rizikové faktory

Virus lidské imunodeficiency

SOUHRN

Kvalita života je v posledních letech jedním z důležitých bodů diskuse mezi odborníky pracujícími s lidmi žijícími s HIV (PLWH).

Se zavedením vysoce účinné antiretroviróvé terapie (1996) se dramaticky zvýšila očekávaná délka života a aterosklerotická onemocnění se stala významnou příčinou morbiditu a mortality osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV).

Kardiovaskulární onemocnění jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s HIV hned po malignitách nesouvisejících s AIDS a infekcích nesouvisejících s AIDS.

Jeden z mnoha aspektů v léčbě HIV pozitivních osob se týká prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Absolutní riziko vzniku závažných kardiovaskulárních onemocnění (KVO), například náhlé srdeční smrti, srdeční zástavy a cévní mozkové příhody, je u pacientů infikovaných HIV, kteří dostávají antiretroviróvou léčbu, stále nízké. Toto riziko je však zvýšené ve srovnání s rizikem u neinfikovaných osob. Tato skutečnost je v podstatě způsobena vyšším výskytem tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů, které jsou většinou závislé na hostiteli. Různé typy antiretroviróvé léčby mají různý dopad na metabolické účinky a KVO. Prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů infikovaných HIV je důležitým cílem pro lepší kvalitu života. Tradiční rizikové faktory by měly být odhaleny a pokud možno důrazně léčeny, aby se zabránilo vzniku závažných nežádoucích srdečních příhod.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

In recent years, quality of life is one of the important points of discussion among specialists working with people living with HIV (PLWH).

With the introduction of highly effective antiretroviral therapy (1996), the expectation of life has dramatically increased and atherosclerotic diseases have become an important cause of morbidity and mortality in people infected with human immunodeficiency virus (HIV).

Cardiovascular diseases are the third leading cause of mortality in HIV patients behind non-AIDS-related malignancies and non-AIDS-related infection.

One of the many aspects in the treatment of PLWH concerns the prevention of cardiovascular diseases.

The absolute risk of developing major cardiovascular disease events (CVD), for example, sudden cardiac death, cardiac arrest, and stroke in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy is still low. However, this risk is increased compared to the risk of uninfected people. This fact is substantially due to a higher prevalence of traditional cardiovascular risk factors that are mostly dependent on the host. Different types of antiretroviral treatment impact differently on metabolic effects and CVD. Prevention of cardiovascular disease in HIV-infected patients is an important goal for a better quality of life. Traditional risk factors should be detected and treated vigorously when possible, to avoid the development of major adverse cardiovascular events (MACE).

Keywords:

Antiretroviral therapy

Atherosclerosis

Cardiovascular disease

Human immunodeficiency virus

Address: MUDr. Ricardo Massmann, Department of Infectious and Tropical Diseases, Third Faculty of Medicine, Charles University and Na Bulovce Hospital, Budínová 67/2, 180 81 Prague 8, e-mail: ricardo.massmann@bulovka.cz,

DOI: 10.33678/cor.2021.132

Introduction

The reduction in mortality in PLWH has transformed HIV into a long-term chronic illness for many patients, characterized by an aging HIV-infected population who are increasingly affected by age-related non-communicable diseases (NCDs).

Background combination antiretroviral therapy (ART) has significantly increased survival among HIV-positive adults, have dramatically reduced mortality and improved the quality of life of HIV-infected patients. Although the survival rate of the HIV-infected patient is generally lower than that of the non-HIV population.¹ Survival rates are estimated to overlap with the general population when the patient has been on antiretroviral therapy for more than 5 years with immunologic recovery. Cardiovascular diseases are the third leading cause of mortality in HIV patients behind non-AIDS related malignancies (11.8%) and non-AIDS related infection (8.2%).^{2,3} For this reason, cardiovascular diseases and preventive medicine have become a focus in PLWH.⁴

Initially the introduction of protease inhibitors (PIs) was associated with hyperlipidemia and consequently even a higher risk of major cardiovascular events.^{5,6} However, the risk of CVD, including acute myocardial infarction,⁷ sudden cardiac death,⁸ stroke,^{9,10} heart failure¹¹ and peripheral arterial disease,¹² remains significantly higher than in the general population, and cannot be explained by PIs alone.¹³

Some studies show a higher prevalence of cardiovascular risk factors, such as hypertension, cigarette smoking,¹⁴ metabolic syndrome,¹⁵ diabetes,¹⁶ dyslipidemia,¹⁷ and depression¹⁸ in HIV-infected individuals compared with uninfected individuals. However, other studies have found no significant differences between the two populations. These discrepancies may be related to methodological aspects or the low prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients included in the studies. In recent years, the scientific community has debated the specific weight of each of the factors involved in this increased risk, seeking to reduce the effect of antiretroviral therapy on HIV infection and on host-dependent factors.

The distribution of HIV is very different depending on the geographic area. The economic and social situation also plays an important role. In Europe, the situation is different from the reality in sub-Saharan Africa, Latin America or Asia. In the last decade, the number of infections has remained stable in Europe, while in Asia, Latin America and Eastern Europe the percentage of infections has increased.

Access to ART and the quality of health services differ according to geographical areas. Different dietary, urban, and social habits will play an important role in the development of cardiovascular diseases. Our understanding of this question is more developed for Europe¹⁹ and the USA, thanks to the majority of research. A summary of the most important studies is shown in Table 1.

Classic cardiovascular risk factors related to HIV patients

Specific mechanisms that contribute to increased CVD include smoking, diabetes, dyslipidemia, hypertension

and biological sex.²⁰ As mentioned above, there are some regions in which exposure to any of these factors may be higher.

In PLWH, lifestyle habits, such as the consumption of toxic substances such as tobacco, alcohol, cocaine, and a sedentary lifestyle, as well as the high frequency with which patients develop dyslipidemia and insulin resistance, play a recognized role in the development of cardiovascular disease in HIV-infected persons. All these factors and its higher intensity have a recognized role in the development of cardiovascular disease in PLWH.

Smoking rates among HIV-infected adults worldwide are generally higher than in the general population.²¹ Drug addicts to parenteral lattes acquire hepatitis C and/or B in almost 80–90%. It is well known that infections in general, and for example hepatitis C, are associated with an increased risk of cardiovascular disease. In the case of hepatitis B, this association has not been proven.

Although controversial, CMV infection has been associated with an increased risk of CVD in the general population and with coronary atherosclerosis in cardiac transplant recipients. It is possible that CMV-associated immune responses play a key role in the development of atherosclerosis in persons living with HIV.

Tools and based CVD prediction models

The increased CVD morbidity and mortality among HIV-infected patients warrants routine implementation of inexpensive and noninvasive risk assessment tools such as CVD risk estimation calculators. However, the predictability of existing CVD risk calculators derived and generally validated in HIV-uninfected patient populations have been variable, with many studies suggesting they may estimate CVD risk in HIV-infected patients inaccurately.

USA

The United States have historically used the Framingham Risk Score (FRS), which was developed from the Framingham Heart Study, to predict individuals' 10-year risk of developing CHD.

In 2013, the Atherosclerotic CVD (ASCVD) risk score derived from the Pooled Cohort Equation was developed by the American College of Cardiology and American Heart Association and has begun replacing the FRS.²² The ASCVD risk score includes the variables in the FRS plus diabetes mellitus diagnosis or treatment.

Europe

There have been some widely used CVD prediction models that were derived in Europe as well. The United Kingdom utilizes the QRISK2 score to predict the 10-year risk of CVD defined in this case as CHD, stroke, and transient ischemic attack.²³

The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) is a risk estimator of 10-year fatal CVD derived from 12 European cohort studies mainly from general population settings.²⁴ Another tool was the Prospective Cardiovascu-

Table 1 – Studies on the association of HIV status and clinical cardiovascular disease

	Location	N. of participants	N. of HIV cases	N. of CVD events	Mean age (SD)	Outcome	Measure of effect	Effect estimate (95% CI)
Stroke								
Qureshi et al. (1997)	Grady Memorial Hospital, USA	236	113	68	36 (6)	Cerebral infarction	Odds ratio	3.2 (1.1–8.9)
Cole et al. (2004)	Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study, USA	386	6	386	36	Ischemic stroke	Odds ratio	13.70 (6.10–30.80)
Chow et al. (2012)	Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, USA	36 731	4 308	914	41 (12)	Ischemic stroke	Hazard ratio	1.21 (1.01–1.46)
Mateen et al. (2013)	Multicenter AIDS Cohort Study, USA	3 945	1 776	114	42	All stroke	Relative risk	2.16 (1.39–3.31)
Walker et al. (2013)	Rural Hai district in northern Tanzania and urban Dar-es-Salaam, Tanzania	201	25	201	61 (13)	All stroke	Odds ratio	5.61 (2.41–13.09)
Marcus et al. (2014)	Kaiser Permanente Southern California and Northern California, USA	28 2368	24 768	1 279	40 (10)	Ischemic stroke	Incidence rate ratio	1.4 (1.2–1.7)
Rasmussen et al. (2015)	Danish HIV Cohort Study	58 970	5 897	1 785	37	Stroke	Incidence rate ratio	1.84 (1.60–2.13)
Sico et al. (2015)	Veterans Aging Cohort Study, USA	76 835	25 434	910	49 (9)	Ischemic stroke	Hazard ratio	1.17 (1.01–1.36)
Benjamin et al. (2016)	Malawi urban hospital; stroke cases and community controls	725	69	222	59	All stroke	Odds ratio	3.28 (2.05–5.25)
Alonso et al. (2019)	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and the Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79 100	19 798	93	43 (13)	Stroke	Hazard ratio	2.3 (1.5–3.6)
Myocardial infarction								
Triant et al. (2009)	Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, USA	70 357	487		Mid-50s	Acute myocardial infarction	Odds ratio	1.93 (1.21–2.93)
Lang et al. (2010)	French hospital database on HIV	74 958	74 958	360	Not provided	Myocardial infarction	Standardised morbidity ratio	1.5 (1.3–1.7) men; 1.4 (1.3–1.6) women
Durand et al. (2011)	Régie de l'Assurance maladie du Québec, Canada	27 734	7 053	365	40 (11)	Acute myocardial infarction	Hazard ratio	2.11 (1.69–2.63)
Klein et al. (2015)	Kaiser Permanente Southern California and Northern California, USA	282 368	24 768	2 803	40	Myocardial infarction	Incidence rate ratio	1.40 (1.20–1.60)
Althoff et al. (2015)	Veterans Aging Cohort Study, USA	83 527	56 274	689	Mid-50s	Acute myocardial infarction	Hazard ratio	1.76 (1.49–2.07)
Rasmussen et al. (2015)	Danish HIV cohort	58 970	5 897	1 238	Median 37 (IQR 31–44)	Myocardial infarction	Incidence rate ratio	2.02 (1.71–2.38)
Alonso et al. (2019)	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79 100	19 798	154	43 (13)	Myocardial infarction	Hazard ratio	1.2 (0.8–1.8)

Table 1 – Studies on the association of HIV status and clinical cardiovascular disease (Dokotčeni)

Heart failure									
Freiberg et al. (2017)	Veterans Aging Cohort Study, USA	98 015	31 523	2 636	48 (10)	Congestive heart failure	Hazard ratio	1.41 (1.29–1.54)	
Feinstein et al. (2018)	HIV Electronic Comprehensive Cohort of CVD Complications (Northwestern Medicine), USA	7 371	4 640	152	40 (11)	Adjudicated heart failure	Hazard ratio	2.10 (1.38–3.21)	
Alonso et al. (2019)	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79 100	19 798	223	43 (13)	Heart failure	Hazard ratio	2.8 (2.0–3.8)	
Peripheral artery disease									
Alonso et al. (2019)	Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases, USA	79 100	19 798	98	43 (13)	Peripheral artery disease	Hazard ratio	0.9 (0.5–1.4)	
Beckman et al. (2019)	Veterans Aging Cohort Study, USA	91 953	28 714	7 708	48 (10)	Peripheral artery disease	Hazard ratio	1.19 (1.13–1.25)	
Lai et al. (2018)	Taiwan Centers for Disease Control, HIV Surveillance Database	2 000 000	26 272	55	32 (10)	Peripheral artery disease	Standardised incidence rate	0.87 (0.65–1.13)	
Sudden cardiac death									
Tseng et al. (2012)		2 860	2 860	30	Median 39 (IQR 33–45)	Sudden cardiac death	Standardised mortality ratio	4.46	
Lai et al. (2018)	Taiwan Centers for Disease Control, HIV Surveillance Database	General population	26 272	82		Sudden cardiac death	Standardised incidence rate	3.01 (2.39–3.73)	
Alvi et al. (2019)	Bronx Lebanon Hospital Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA	2 149	344	191	60 (9)	Sudden cardiac death	Odds ratio	3.0 (1.78–4.24)	
Tseng et al. (CROI 2019, unpublished)	HIV specialty clinic in San Francisco, California, USA	552	47	552	51–63	Sudden cardiac death	Incidence rate ratio	1.86 (1.39–2.50)	
Freiberg et al. (CROI 2019, unpublished)	Veterans Aging Cohort Study, USA	144 336	43 407	3 035	50 (11)	Sudden cardiac death	Hazard ratio	1.14 (1.04–1.25)	

lar Münster (PROCAM) score that was derived from a German cohort of industrial employees to predict the risk of CVD.²⁵

Nonetheless, the various risk prediction models also share some similarities with significant overlap of predictive variables and derivation from high-income European countries or American cohorts.

None of the CVD risk estimation tools described above were derived from HIV-infected populations, and therefore they may not adequately predict the risk of developing CVD in HIV-infected patients. A CVD risk model for HIV-positive patients was derived from the D:A:D study by Friis-Møller et al. The variables included in their model included: age, sex, systolic blood pressure, smoking status, family history of CVD, diabetes mellitus, total cholesterol, HDL-C, indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), and abacavir (ABC) exposure. This model more accurately predicted observed MI, CHD, and CVD rates compared to FRS.

Sergio Serrano-Villar et al. aimed to compare the agreement and diagnostic performance of Framingham, SCORE and D:A:D equations for the recognition of subclinical atherosclerosis in HIV patients and to adjust the D:A:D equation using HIV and CVD variables, finding the D:A:D equation overperforms Framingham and SCORE in HIV patients. However, all three equations underestimate the presence of subclinical atherosclerosis in this population.²⁶

An interesting study compares cardiovascular risk prediction scores in HIV-infected patients: the Framingham, Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL), and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models and concluded that when using FHS-CVD and FHS-CHD, a higher overall CVD risk was attributed to the HIV-infected patients than when using the D:A:D, ASCVD, and SCORE-NL models.²⁷

An other interesting study was derived from people living with HIV engaged in care at JPS Health Network (JPS), a large, urban safety-net health system in North Texas. They estimated the predicted 5-year risk of CVD using and validating the original or updated D:A:D model for HIV populations finding that the HIV D:A:D model may be useful for decisions about CVD intervention for high-risk patients.²⁸

Recently in a study conducted in Germany, Framingham Risk Score (FRS), the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and the Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk score in PLWH were compared with the general population to quantify score-specific differences in risk prediction. Associations between risk scores and future CVD were observed in both cohorts, but the score performances were less reliable in PLWH than in the general population.²⁹

Depending on the population to be studied and until a new CVD risk assessment tool has been derived and validated in the HIV population, we are left to apply and choose between FRS, or the newer ASCVD risk score to HIV-infected patients³⁰ or the D:A:D cardiovascular disease risk score that has recently been updated to facilitate use in everyday clinical practice (Table 2).³¹

Table 2 – Assessing CV risk and metabolic disorders to individualize therapy

1. No specific risk equation for PLWH, other than D:A:D risk equation (<http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/437/Default.aspx>) (a)
2. Current equation can underestimate risk in PLWH²⁶
3. Can use traditional CV risk factors, or AHA/ACC pooled cohort equation⁴
 - Includes age, diabetes, smoking, HTN, dyslipidemia
 - ASCVD risk enhances in HIV identified in 2018 ACC/AHA cholesterol clinical practice guidelines include:
 - History of prolonged HIV viremia and/or delay in ART initiation
 - Low current or nadir CD4 count (< 350 cells/mm³)
 - HIV treatment failure or non-adherence
 - Metabolic syndrome, lipodystrophy/lipoatrophy, fat liver disease
 - HCV co-infection

Mechanisms related to HIV infection

The mechanisms involved in the proinflammatory effects in PLWH are directly related to the presence of human immunodeficiency virus.²⁰ The depletion of T lymphocytes increases intestinal permeability, altering lipid metabolism and favoring bacterial translocation.³² CD4 depletion is associated with increased cardiovascular risk and a higher incidence of acute myocardial infarction, heart failure, peripheral artery disease, and ischemic stroke. This phenomenon is well studied and several studies have shown that inflammatory biomarkers are elevated.³³ Many of these markers are known to be associated with atherogenesis and consequently with major cardiovascular events.

Lipodystrophy may also be a contributing factor to increased cardiovascular risk due to metabolic changes. Lipodystrophy, which is an abnormal distribution of body fat, occurs as a result of HIV infection and, in fact, with some antiretroviral drugs. This fat change can be in the form of lipoacumulo, with an increase in fat in the abdomen, breasts and/or buffalo hump, which remembers the metabolic syndrome in the HIV-infected patient to show the same metabolic changes. It can also manifest as lipoatrophy, with loss of fat from the extremities and face. It is not uncommon for patients to have mixed lipodystrophy. Lipodystrophy is associated with dyslipidemia and insulin resistance.³⁴

Atherosclerosis

Atherosclerosis is considered a chronic inflammatory process. HIV infection is known to cause endothelial dysfunction. HIV infects smooth muscle cells in vitro and in vivo studies and promotes the secretion of inflammatory cytokines.

The differences between atherosclerosis in patients without HIV and PLWH are morphological. Imaging studies confirm these differences. Techniques such as ultrasound and computed tomographic angiography show a higher prevalence of hypogenic plaques and a higher incidence of CV events.^{35–37} Using angiographic computed tomography, noncalcified plaques are more com-

mon and more extensive in HIV patients compared to control groups.³⁸

Endothelial dysfunction and novel biomarkers

Endothelial dysfunction is prevalent among HIV-infected patients despite successful administration of antiretroviral drugs. It is important to recognize that these are surrogate markers of subclinical disease that do not necessarily translate into observed CVD events.³⁹

Endothelial function could be measured with noninvasive methods like blood-based biomarkers, such as endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (E-selectin), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), von Willebrand factor (vWF), TNF- α , interleukin 6 (IL-6) and soluble thrombomodulin (STM).⁴⁰

In addition to mortality, higher circulating inflammatory markers are associated with contemporaneous insulin resistance or the future risk of diabetes in PLWH.

Factors associated with antiretroviral therapy

The adverse effects of ART in CVD must be balanced against the beneficial effects of the therapy. Older ART regimens (e.g. abacavir, lopinavir, and ritonavir) had adverse effects on glucose metabolism, lipids, and mitochondrial toxicity. Weight gain after initiation of ART and viral suppression partly reflects the effects of viral suppression.⁴¹ HIV patients undergoing cART exhibit a partial reversal of immune activation and inflammation. Additionally, cART reduces opportunistic infections and cardiovascular risk factors, which is likely a result of some reduction in inflammation, although residual markers of inflammation and coagulation remain elevated in ART-treated HIV-infected patients.

There are currently 6 major groups of antiretroviral drugs. The scientific community has made many efforts to try to catalogue the cardiovascular risk of antiretroviral drugs. The impact of each on cardiovascular disease is difficult to assess for the following limitations:

- a) It is necessary to combine two or three drugs to achieve viral suppression.
- b) Continuous treatment reduces the risk, but some drugs alone increase this risk.
- c) The increased risk due to ART would be mediated by abnormalities of lipid metabolism, other metabolic alterations are still poorly understood, such as coagulation alterations.
- d) The increase in cardiovascular risk increases gradually with years of treatment.
- e) The change from antiretroviral medication to less toxic ones makes it difficult to assess the real risk.
- f) The follow-up is relatively short.
- g) And at least ART history is unclear, and most do not have uninfected HIV controls.

Historically with the administration of ART and the emergence of protease inhibitors (PIs), cases of early atherosclerosis and myocardial infarction began to emerge in HIV-infected patients. The temporal relationship between

these facts suggested some causality. The possible cardiovascular effect of these early PIs (nelfinavir or zidovudine in high doses) was mainly because they caused significant metabolic and fatty changes. Since then, new drugs and even new therapeutic targets have emerged. Current antiretroviral therapy generally requires a combination of three or two active drugs⁴² for sustained control of HIV replication and avoid resistance.

Until now the largest prospective cohort study that compiles data on adverse effects of anti-HIV drugs (the DAD study with more than 23.000 consecutive patients), the incidence of myocardial infarction is low (3.5 cases per 1.000 person-years), and conventional cardiovascular risk factors show a higher relative contribution to the development of myocardial infarction than PI exposure. In this study, the relative risk attributable to PIs (16% increase in risk of drug exposure per year) was halved after adjustment for increases in total cholesterol and decreases in HDL cholesterol, suggesting that a substantial portion of the risk attributable to PIs cannot be explained solely by lipid changes. The DAD cohort evaluated the contribution of each NRTI to the risk of myocardial infarction and the results were surprising. Contrary to expectations, patients taking thymidine analog inhibitors were not associated with increased cardiovascular risk, despite their contribution to dyslipidemia, insulin resistance, and lipodystrophy. Surprisingly, exposure to abacavir or didanosine in the past 6 months was associated with a 90% and 50% increased risk of myocardial infarction, respectively, after adjustment for several cardiovascular factors. Interestingly, the excess risk as described by the authors quickly disappears after treatment. The relative risk associated with these patients was higher in those with high cardiovascular risk.⁴³

Also in the SMART study (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy),⁴⁴ the episodic use of ART was compared with continuous ART. During 16 months of follow up, the episodic use of ART was associated with an increased risk of death and opportunistic infections including an increase in CV events. Inflammatory and coagulation biomarkers in SMART, namely IL-6 and D-dimer, were strongly related to all-cause mortality, suggesting that this was the mechanism whereby intermittent ART increased the risk.⁴⁵ In the SMART study, the use of abacavir (but not didanosine) is associated with excess risk of myocardial infarction and other cardiovascular events. The increased risk is not due to lipid changes, according to both studies. Researchers found higher levels of inflammatory markers in patients taking abacavir than in those who did not, suggesting a potential fire mechanism. Another alternative for pathogenesis speculates that abacavir may interfere with the pro-inflammatory signaling molecules tri-adenosine (ATP) and diphosphate (ADP) present in vascular endothelial cells.⁴⁶

No definitive conclusions can be drawn from the currently available data. The fact that abacavir is associated with an excess risk of myocardial infarction according to the DAD cohort does not necessarily imply that abacavir plays a causal role.

A different group of ART, NNRTI, shows a superior cardiovascular profile compared with the PI family in clinical trials. The results are not limited exclusively to a higher increase in HDL cholesterol, but also to a de-

Table 3 – Different ART impact CVD differently

ART	Observation	Reference
NRTIs	D:A:D study evaluated NRTI exposure and excess risk of MI	Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. <i>Lancet</i> 2008;371:1417–1426.
	No association found between rate of MI and cumulative or recent zidovudine, stavudine, or lamivudine use	
	Recent but not cumulative abacavir or didanosine use was associated with increase rate of MI	
PIs	Associated with IM in D:A:D study	Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2019;140:e98–e124.
	Each year of cumulative PI use associated with 10% greater risk of MI, even after adjustment for cholesterol changes caused by PIs	
	Multiple reports show link between PIs and increase risk of MI, including:	Palella FJJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. <i>Curr Opin HIV AIDS</i> 2011;6:266–271.
	Ritonavir, indinavir, and fixed combination of lopinavir/ritonavir	
INIs	Database study of 20.459 patients initiated on ART	O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, et al. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet–collagen interactions. <i>AIDS</i> 2018;32:861–866.
	INI based regimens were associated with a 43% decrease risk of CVD compared with non-INI based regimens	O'Halloran JA, Sahrman JM, Butler AM, et al. Brief Report: Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Associated With Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease in People Living With HIV. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2020;84:396–399.
NNRTIs	Demonstrated to give rise to pro atherogenic serum lipid profiles	Palella FJJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. <i>Curr Opin HIV AIDS</i> 2011;6:266–271.
	Unclear increases seen in LDL-C reflected greater CVD risk given that HDL-C also increases and exposure is not associated with greater risk of MI	Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. <i>J Am Heart Assoc</i> 2017;6:e004987.

crease in procoagulant markers and to a lower oxidative stress.

Other recent studies with integrase inhibitors suggest that dyslipidemia was less common in patients treated with the INSTI regime. Dyslipidemia was less common with INSTI than with PI/b. Compared with dolutegravir, dyslipidemia was more common with elvitegravir/cobicistat and raltegravir, but less common with rilpivirine.⁴⁷ Other studies show that the risk of CVD in PLWH on INSTI-based regimens were associated with a 43% decreased risk of CVD. Authors agree that validation of these findings in cohorts with longer follow-up is needed (Table 3).⁴⁸

Aging patients with HIV, like the general population, tend to have polypharmacy, which increases drug interactions and consequent adverse reactions.

Insulin resistance and ART

It is generally accepted that there is a correlation between innate immune system activation and insulin resistance, which contributes to glucose metabolism dysregulation and dyslipidemia. However, untreated HIV patients display an enhanced inflammatory state, which is characterized by high levels of proinflamma-

tory cytokines, like tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukins (IL-6 and IL-1 β), and is associated with a procoagulant state. Under these conditions, the insulin resistance is probably severe and could occur in the liver, muscle, and adipose tissue. In fact, severe insulin resistance in the adipose tissue (as observed in HIV untreated patients), may prevent adipose mass gain as described in mice.⁴⁹

Protease inhibitors (PI) or nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI) have been shown to induce insulin resistance, dyslipidemia, and lipodystrophy, and consequently, increase cardiovascular risk.⁵⁰

Insulin resistance can be caused by specific *in vitro* drugs, including indinavir and other first-generation IPs. Clinical trials that initiate treatment with different long-term PIs (such as lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, or tipranavir/ritonavir), moreover, do not show significant changes in insulin sensitivity when the ART regimen does not include NRTIs. Thymidine analogous (NRTIs) such as stavudine and zidovudine, have been associated with increased insulin resistance in healthy volunteers; similarly, didanosine or thymidine analogs have been described in large cohort studies of HIV-infected patients to confer an increased risk of diabetes mellitus (Table 4).

Table 4 – The effect of HIV and ART on cardiometabolic health

PLWH have:	ART can cause
Higer risk of traditional risk factors	<i>Dyslipidemia</i>
• <i>Dyslipidemia</i>	<i>Insulin resistance</i>
• <i>Metabolic disease</i>	<i>Lipodystrophy</i>
• <i>Smoking</i>	<i>Cardiometabolic syndrom</i>
• <i>HTN</i>	
• <i>Substance use</i>	
Higer rate of metabolic complications	<i>Chronic inflammation, HIV-related viremia, and immune dysfunction are associated with higher MI risks</i>
• <i>Dyslipidemia</i>	
• <i>Insulin resistance</i>	
• <i>Body composition changes</i>	
Chronic inflammation	
Immune activation	

Conclusion

The absolute risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients on antiretroviral therapy is low. However, this risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients is higher compared with uninfected individuals. This is due, at least in large part, to the higher prevalence of classic cardiovascular risk factors. In addition, HIV infection may contribute to this risk through immunological activation, inflammation, and immunodeficiency. Also, although compared with HIV infections, the type of antiretroviral therapy may contribute to increased cardiovascular risk, primarily through metabolic changes, body-level changes, and other factors that are currently unclear. From a purely cardiovascular perspective, the benefits of antiretroviral therapy outweigh the potential risks.

A big field in PLWH is the prevention of major adverse cardiovascular events. Since HIV is becoming a chronic disease, it is necessary to think about the prevention of cardiovascular disease. Starting from the basics such as education of good alimentary habits, physical activity, reducing alcohol, and treating drug consumption. In outpatients, it's necessary to control blood pressure values, the lipid profile, and have EKG recordings. Stress testing, echocardiography, cardiac magnetic resonance, and radionuclide imaging are also effective methods to identify patients who have a less coronary reserve.

Currently, there are programs that allow warning of drug interactions. The treating physician should prevent possible adverse interactions by looking for alternatives in therapy.

As can be seen, a complex and complete approach is required in the HIV patient. PLWH are not the same patients of 30 years ago when the main goal was practically to avoid opportunistic infections in patients already diagnosed late. As the morbidity and mortality from CVD in the HIV population increases, preventive and therapeutic efforts to provide these patients with the best care must increase as well. This all begins with an accurate CVD risk assessment.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest in this article.

References

- Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355.
- Brouillette J, Cyr S, Fiset C. Mechanisms of Arrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients With HIV Infection. *Can J Cardiol* 2019;35:310–319.
- Alonso A, Barnes AE, Guest JL, et al. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012241.
- Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e98–e124.
- Behrens G, Schmidt H, Meyer D, et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
- Casale M, Mezzetti M, Tulino V, et al. Therapy Of Cardiac Arrhythmias In Children: An Emerging Role Of Electroanatomical Mapping Systems. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:528–533.
- Rasmussen LD, Omland LH, Pedersen C, et al. Risk of myocardial infarction in parents of HIV-infected Individuals: a population-based Cohort Study. *BMC Infect Dis* 2010;10:169.
- Abdelazeem B, Gergis K, Baral N, et al. Sudden Cardiac Death and Sudden Cardiac Arrest in Patients with Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13:e13764.
- Monreal E, Gullón P, Pérez-Torre P, et al. Increased HIV infection in patients with stroke in Spain. A 16-year population-based study. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2020;38:219–225.
- Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, et al. Human Immunodeficiency Virus Infection and Stroke in Young Patients. *Arch Neurol* 1997;54:1150–1153.
- Hsue PY, Waters DD. Heart failure in persons living with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2017;12:534–539.
- Paraskevas KI, Katsiki N, Tzovaras AA, et al. Peripheral Arterial Disease and HIV-Positive Patients. *Angiology* 2011;62:7–9.
- Hsue PY, Waters DD. Time to Recognize HIV Infection as a Major Cardiovascular Risk Factor. *Circulation* 2018;138:1113–1115.
- Kelly SG, Plankey M, Post WS, et al. Associations between Tobacco, Alcohol, and Drug Use with Coronary Artery Plaque among HIV-Infected and Uninfected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0147822.
- Naidu S, Ponnampalvanar S, Kamaruzzaman SB, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Among People Living with HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDs* 2017;31:1–13.
- Herrin M, Tate JP, Akgün KM, et al. Weight Gain and Incident Diabetes Among HIV-Infected Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared With Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:228–236.
- Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017;17:551.
- Rezaei S, Ahmadi S, Rahmati J, et al. Global prevalence of depression in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2019;9:404–412.
- Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation* 2018;138:1100–1112.
- Hsue PY. Mechanisms of Cardiovascular Disease in the Setting of HIV Infection. *Can J Cardiol* 2019;35:238–248.
- De Socio GV, Pasqualini M, Ricci E, et al. Smoking habits in HIV-infected people compared with the general population in Italy: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020;20:734.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA

- Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–2959.
23. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
 24. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
 25. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310–315.
 26. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:739–748.
 27. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AIM, et al. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Medicine* 2016;17:289–297.
 28. Anikpo I, Agovi AMA, Cvitanovich MJ, et al. The data-collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) model for predicting cardiovascular events: External validation in a diverse cohort of people living with HIV. *HIV Med* 2021;22:936–943.
 29. Schulz CA, Mavarani L, Reinsch N, et al. Prediction of future cardiovascular events by Framingham, SCORE and asCVD risk scores is less accurate in HIV-positive individuals from the HIV-HEART Study compared with the general population. *HIV Med* 2021;22:732–741.
 30. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis* 2016;63:1508–1516.
 31. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:214–223.
 32. Brechley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365–1371.
 33. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis* 2010;201:1788–1795.
 34. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco JJ, et al. Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipodystrophy. *AIDS* 2010;24:1717–1726.
 35. Casale M, Quattrocchi S, Bitto R, et al. Cardiac implantable devices and takotsubo syndrome. A rare but potential eventuality. *Cor Vasa* 2018;60:e500–e502.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Post WS, Budoff M, Kingsley L, et al. Associations Between HIV Infection and Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2014;160:458–467.
 39. Haissman JM, Haugaard AK, Knudsen A, et al. Marker of Endothelial Dysfunction Asymmetric Dimethylarginine Is Elevated in HIV Infection but Not Associated With Subclinical Atherosclerosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:507–513.
 40. Vos AG, Idris NS, Barth RE, et al. Pro-Inflammatory Markers in Relation to Cardiovascular Disease in HIV Infection. A Systematic Review. *PLoS One* 2016;11:e0147484.
 41. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283–2296.
 42. Pisaturo M, Onorato L, Russo A, et al. Risk of failure in dual therapy versus triple therapy in naïve HIV patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:28–35.
 43. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417–1426.
 44. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004987.
 45. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.
 46. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:F17.
 47. The RESPOND Study Group. Incidence of dyslipidemia in people with HIV who are treated with integrase inhibitors versus other antiretroviral agents. *AIDS* 2021;35:869–882.
 48. O'Halloran JA, Sahrmann J, Butler AM, et al. Brief Report: Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Associated With Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;84:396–399.
 49. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended Longevity in Mice Lacking the Insulin Receptor in Adipose Tissue. *Science* 2003;299:572–574.
 50. Willig AL, Overton ET. Metabolic Complications and Glucose Metabolism in HIV Infection: A Review of the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016;13:289–296.

Functional Evaluation of Coronary Stenosis: is Quantitative Flow Ratio a Step Forward?

Lutfu Askin^a, Okan Tanriverdi^a, Enes Gul^b

^a Department of Cardiology, Adiyaman Education and Research Hospital, Adiyaman, Turkey

^b Department of Civil Engineering, Inonu University, Malatya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 17. 11. 2021

Revised: 25. 3. 2022

Accepted: 28. 3. 2022

Available online: 15. 6. 2022

Klíčová slova:

Frakční průtoková rezerva

Koronární léze

Kvantitativní poměr průtoků

SOUHRN

Závažnost koronárních lézí vždy představovala významný aspekt péče o pacienty během koronarografického vyšetření. Je prokázáno, že léčba vedená na základě hodnot frakční průtokové rezervy (fractional flow reserve, FFR) má pozitivní vliv na klinický výsledný stav pacienta. Zavádění FFR do klinické praxe v celosvětovém měřítku nicméně zpomalily závažné technické nedostatky. V poslední době byla představena a v klinickém výzkumu ověřována jiná kritéria, jako například kvantitativní poměr průtoků (quantitative flow ratio, QFR). Podle jedné studie používající výpočetní mechaniku tekutin a plynů koreluje QFR s hodnotami FFR a ve srovnání s jinými metodami šetří čas i peníze. QFR představuje novou angiografickou metodu, která pomocí moderního softwaru provádí trojrozměrnou rekonstrukci cév a vytváří modely průtoků. Jedná se tedy o technicky vyspělou metodu a o moderní, účinný a praktický nástroj pro hodnocení koronárních lézí. Cílem tohoto přehledu bylo prozkoumat oblasti případného využití QFR v klinické praxi.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

The severity of coronary lesions (CL) has always been an important aspect of patient care during coronary angiography. Fractional flow reserve (FFR)-guided coronary treatments have been shown to have a positive influence on clinical outcomes. However, significant technical flaws in clinical practice have slowed global adoption of FFR. Other indices, such as the quantitative flow ratio (QFR), have recently been created and tested in clinical research. According to a computational fluid dynamics study, QFR has a good correlation with FFR values and saves time and money compared to other methods. QFR is a new angiographic technique that uses modern software to reconstruct three-dimensional vessels and calculate flow models. Modern, effective and usable tool for CL due to significant technical benefits. We aimed to analyze the application areas of the QFR and its potential clinical application in this review.

Keywords:

Coronary lesions

Fractional flow reserve

Quantitative flow ratio

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is a serious cause of mortality worldwide.^{1,2} Newer diagnostic and treatment methods have undoubtedly made a major contribution to CAD care during the past decades, considerably improving patient outcomes. Percutaneous coronary intervention (PCI) is a frequently performed invasive procedure globally, improving survival in patients with acute coronary syndromes and relieving symptoms in stable patients with substantial coronary stenosis (CS) and confirmed myocardial ischemia.^{3,4} However, both physician visual assessment (PVA) and quantitative coronary analysis (QCA) have demonstrated a weak association with functional

CS severity. The use of fractional flow reserve (FFR) has improved decision-making in individuals with moderate CS. FFR-guided PCI for CS in stable CAD patients was emphasized.⁵

In addition to the FFR, many invasive and non-invasive techniques for assessing CS severity have developed in recent years. These methods are intended to assess the lesion in terms of hemodynamics. A good diagnostic performance for CS producing ischemia has been shown using coronary computed tomography (CCTA).⁶ Following that, functional evaluation of CS was performed using three-dimensional quantitative coronary angiography (3D-QCA) and blood flow simulation,⁷ and FFR was calculated using a combination of 3D-QCA and Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count.⁸ This minimally

Address: Assoc. Prof. Lutfu Askin, M.D., Cardiology Department, Adiyaman Education and Research Hospital, 2230-Adiyaman, Turkey, e-mail: lutfuaskin23@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2022.032

invasive method, dubbed quantitative flow ratio (QFR), employs three distinct flow simulation models: fixed-flow QFR (fQFR), contrast-flow QFR (cQFR), and adenosine-flow QFR (aQFR), and allows for the differentiation of functionally important and non-significant stenosis. The term “less invasive method” is more accurate than “non-invasive technology”, since it may be used on individuals who are still undergoing CA. As a result, it is a less intrusive method than other functional indices such as the FFR and iFR, which both require the use of a pressure wire.⁹ QFR is a new approach that offers non-invasive evaluation of significant functional coronary lesions without the need of either an adenosine or pressure wire, which is why we decided to write this review.

We found 2756 references from 2010 to 2021 in PubMed using the keywords (quantitative flow ratio). Duplicate documents were removed from the search. The 224 publications investigated QFR. Non-compliant documents were rejected. So this evaluation focuses on QFR's clinical utility.

Evaluation and functional implications of CAD

CS, caused by atheromatous thickening or plaque of the arterial wall, reduces maximal vasodilation flow gradient and changes coronary flow control systems. Even while coronary microcirculation reacts to stenosis with vasodilation, it is frequently unable to expand further to meet increasing flow and oxygen demand.¹⁰ In stable CAD, significant CS was defined as a decrease of 70% in lumen diameter.¹¹ While there is a weak correlation between quantitative stenosis severity on CA and functional flow limitation, a growing body of clinical evidence suggests that a simple percentage definition of CS does not accurately reflect the physiological state of the relevant myocardial area.^{12,13}

QFR: FFR by 3D-angiography

There are many significant limitations in CA when evaluating the intermediate CS. The detection of FFR in all major lesions on angiograms enables the identification of those lesions which may cause myocardial ischemia. Without the use of pressure or flow wires, the QFR technique estimates the FFR value using a 3D reconstruction of the target vessel. The QFR functions as a means of communicating the results of the CS examination, which includes both physiological and angiographic testing (Fig. 1). The DISCOVER-FLOW and VIRTU-1 investigations, in particular, paved the way for this.¹⁴

The inclusion of FFR to CCTA has shown a strong association with FFR. The VIRTU-1 research sought to create a computer model that could correctly predict myocardial FFR from rotational CA angiographic data. The values of virtual FFR and measured FFR were shown to be highly linked.¹⁴ FFR has been predicted using computational fluid dynamics (CFD) analysis using CCTA data in the DISCOVER-FLOW research.¹⁵

Tu et al.¹⁶ examined the functional relevance of moderately obstructed CAs using a rapid computer model.

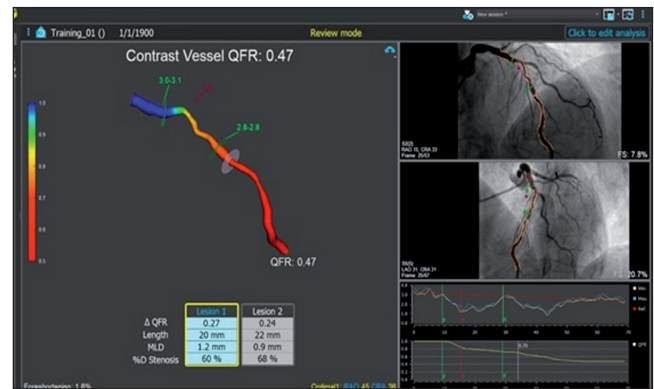


Fig. 1 – Non-invasive physiological assessment: quantitative flow ratio.

They utilized 3D-QCA and computed the mean volumetric flow rate during hyperemia utilizing TIMI frame count in conjunction with 3D-QCA, demonstrating that FFR-QCA calculation is a novel method for determining the functional importance of intermediate CS. Specifically, 77 vessels from 68 individuals were examined, while the testing group included 22 vessels from 20 patients. They discovered a strong connection between FFR-QCA and FFR ($r = 0.81$; $p = 0.001$) and agreement between the two.

FFR-QCA outperforms FFR-CT due to better image resolution and assessment of downstream microcirculation. Additionally, calcified CAD and abnormal cardiac rhythm effect on FFR-CT.⁸ CT-FFR is recommended for patients with low-to-moderate risk, for whom a delay in findings is not a concern, and is primarily used to prevent further stress tests and needless invasive procedures. Calculating the severity of intermediate stenoses using the FFR-QCA approach seems to be a safe and cost-effective technique during diagnostic angiography.

The FAVOR Pilot Trial (Functional Assessment by Various Flow Reconstructions)¹⁷ designated this new tool as QFR based on these assumptions. The FAVOR research compared offline QFR calculation against pressure wire-based FFR to see which was better. QFR may be computed both online and offline using a software program (QAngio XA 3D, Medis Medical Imaging System, Leiden, Netherlands) (Fig. 2). Tu et al.¹⁸ found a strong associa-

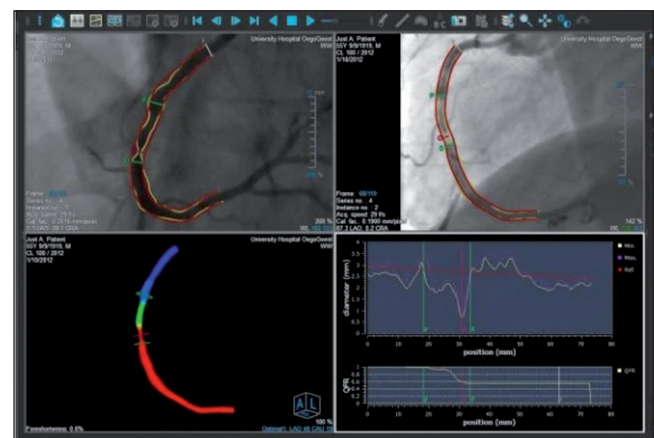


Fig. 2 – Fractional flow reserve (FFR) evaluation using Medis QCA angiography imaging. By eliminating the requirement for pressure wires and adenosine utilized in conventional FFR evaluations.

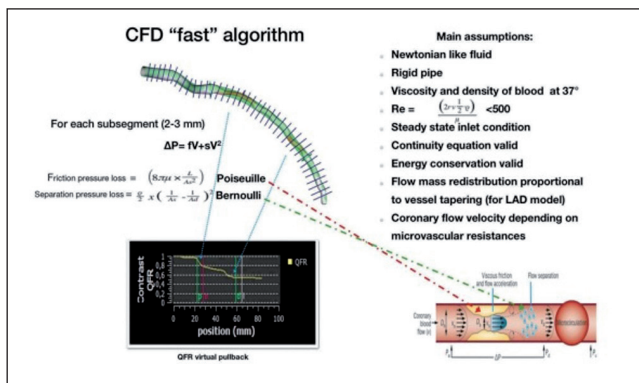


Fig. 3 – The QFR algorithm's key assumptions.

tion between IVUS and optical coherence tomography (OCT) ($r = 0.8$ and 0.89). Assuming the flow crosses the stenosis and follows fluid-dynamic principles, the mean flow velocity and 3D-QCA reference sizing establish the mass flow rate along the chosen channel. The CFD quadratic mathematical method was used instead of the fully established Navier-Stokes equation because of its speed and correctness. This approach also eliminated the need for side branch reconstruction. The equation and assumptions used to calculate the QFR have been discussed in full before,¹⁷ and are shown in Figure 3.

The FAVOR II China research was the first to test QFR's diagnostic accuracy.¹⁹ Online QFR (0.8 or >0.8) was used to detect functional CS, with FFR (0.8 or >0.8) as the reference standard. 308 individuals were enrolled at 5 centers. The FAVOR II Europe and Japan research found QFR to be better than 2D-QCA for detecting functionally significant lesions.²⁰ 274 participants out of 329 enrolled in 11 centers had their data evaluated. The positive predictive value with FFR was 78%, whereas negative predictive value was 94%. Another finding from the research, and one of the QFR's many benefits, is the turnaround time. The difference in time between QFR and FFR was 4.8 min (IQR 3.5–6.0) and 7.0 min (IQR 5.0–10.0) ($p = 0.001$).²⁰

The WIFI II research evaluated the feasibility and performance of QFR.²¹ FFR was measured in 292 lesions from 191 patients, and QFR in 240 lesions from blinded observers. Here, the QFR was 0.84 (IQR 0.77 – 0.89), and the QFR calculation revealed $r = 0.70$ ($p = 0.0001$), and precision of 0.01 ($p = 0.08$) with FFR. To enhance accuracy, patients having FFR values between 0.77 and 0.83 (83–87 percent; $p = 0.002$) near the diagnostic cut point were eliminated. Regarding timeframes, Yazaki et al. provide us with the following information: in their research, the average time required to compute QFR was 266 s (IQR 181–332 s), which included time for two optimum angiographic acquisitions and the completion of the QFR calculation.²²

The QFR calculation has been used in many patient situations, proving its reliability, safety, and economy. Emori et al.²³ used QFR to evaluate myocardial ischemia in previous MI. It is a single-center research that looked at 75 patients' previous MI-related CA. A comparison of previous MI-related and non-prior MI-related CA using FFR and just two flow models (fQFR and cQFR) revealed no differences in fQFR, cQFR, or FFR correlation. fQFR was lower than FFR in previous MI-related CA. This may be

because it uses 3D-QCA anatomic data and ignores the crucial myocardium. Pre-MI CA had substantially lower cQFR vs. FFR values than non-pre-MI CAs, indicating that the vital myocardium was under-represented in the TIMI frame count study.

Despite the proven advantages of physiology-based revascularization, the reference methods for assessing intermediate CS are still employed seldom. Although FFR is recommended in clinical guidelines, its use in coronary catheter labs globally remains low.²⁴ Indeed, although the use of FFR has increased year after year over the past decade,²⁵ it varies considerably between nations and locations, accounting for between 3% and 30% of overall PCI volume.^{24–26} The FFR's low penetration in everyday practice is most likely related to cost, equipment, and operator preference. The Evolving Routine Standards of FFR Use (ERIS) research²⁶ is investigator-driven, national, comprising 76 Italian sites. In this context, the QFR may be used more widely since it is less intrusive, less expensive, and more operator-friendly. Thus, QFR may be a useful tool in the cath lab, allowing for better revascularizations.

Recent studies

Carlos Cortés et al.²⁷ found QFR and FFR to be correlated. A QFR below 0.80 best predicts functional importance of CS. This repeatable tool's predictive usefulness is proven. Other clinical applications of QFR are currently missing, necessitating more study. The Q-rFSS model is superior at predicting the risk of MACE.²⁸ As a consequence of these findings, Cerrato et al.²⁹ issued strong guidelines for functional assessment of CS. However, advancing a wire into the CA to interrogate the CS has prevented the adoption of coronary wire-based functional assessment in catheterization labs. There are now angiography-derived indices that may be used to assess the functional meaning of stenosis only from angiographic data. QFR is the most researched and verified angiography-derived indicator. This paper will describe the quantitative flow ratio, its present, and prospective uses.

FFR assessment of intermediate CS generated from CA is possible in a radiation-saving mode – 7.5fps and 7pps CA. In these instances, the newly proposed algorithm assists in excluding vessels that are not suitable for angiography-derived FFR analysis, hence increasing the diagnosis accuracy of commercially available software packages. With 7.5fps angiography, cQFR exhibits no incremental benefit over fQFR, and hence fQFR may be the first choice in such instances.³⁰

Dai et al.³¹ discovered that QFR responded to anatomic and hemodynamic stenosis severity similar to FFR or iFR. Using PET-derived RFR and CFC as a reference, its diagnostic performance was lower than FFR and iFR. Anatomical stenosis severity and individual variability in coronary hemodynamic circumstances were connected with the discordance. The work by Kleczyski et al.³² demonstrates the excellent diagnostic performance and association of QFR with iFR for diagnosing functional ischemia induced by intermediate lesions in CAs. However, pressure wire testing with iFR may be necessary for around two thirds of patients following QFR measurement.

The QFR is highly consistent with both the FFR and the iFR. Additionally, diagnostic accuracy and discriminant function may be improved when the iFR is utilized as a reference, owing to the complicated nature of cardiac physiology in individuals with severe aortic valve stenosis (AVS). Furthermore, in individuals with severe AVS, the QFR may have the same limits as invasive indicators.³³

In many clinical contexts and lesion characteristics, cQFR correlated well with FFR. cQFR has better discriminate power for FFR 0.80 than stenosis severity or resting Pd/Pa. 2-year risk of vessel-oriented composite outcomes (VOCO) was substantially higher for low than for high cQFR at the same time point. On this basis, cQFR may be a useful prognostic and diagnostic tool for patients with CAD.³⁴

The QFR and OCT-derived intraluminal measures are linked. Our data back up QFR. However, QFR did not correlate with plaque vulnerability, indicating that it could be used in conjunction with intravascular imaging to obtain a contemporary, multimodal assessment of CS. The QFR and OCT-derived intraluminal measures are linked. The data from Milzi and his colleagues' study support QFR. However, QFR did not correlate with plaque vulnerability, indicating that it could be used in conjunction with intravascular imaging.³⁵

Physiological assessment by QFR reduces ionizing radiation exposure compared to FFR and iFR. Increasing QFR usage reduced ionizing radiation exposure. Acceptance of standard QFR estimates in ordinary clinical practice may also increase QFR advantages.³⁶ The reproducibility of QFR computed from identical angiograms varied significantly between observers from different sites, with an average agreement of 0.010.08 for repeated measurements. The reproducibility was observed to be dependent on the observer, the angiographic quality, and the severity of CS as determined by FFR.³⁷

Limitations of QFR

Quality angiographic material is critical for accurate QFR calculation. Aiming to automatically evaluate angiographic acquisition quality for QFR analysis is therefore needed. The QFR technology has no systematic cost-benefit assessments. Pricing of QFR is expected to allow for considerable cost reductions linked to pressure wires. In health care systems lacking functional evaluation, a QFR-based method should minimize unnecessary stenting and therefore expenses. Local and national reimbursement schemes will determine the speed of QFR adoption. In the absence of such investigations, randomized trials comparing clinical outcome following QFR and pressure wire-based techniques are set to begin. This enabled for precise analysis for future trial design and clinical use and integration of QFR.

Conclusions

Conventional angiographic assessment of CS in chronic coronary syndrome patients has limits, hence approaches like QCA have emerged. Conventional techniques are

inadequate for assessing intermediate stenosis. Guidelines for myocardial revascularization recommend FFR for assessing the significance of CS. The QFR was developed from 2D-QCA to 3D-QCA, which permits reconstruction of the coronary vessel in three dimensions utilizing flow models and TIMI frame count. These results are consistent with the good reproducibility and correlation with FFR. QFR looks to be a safe and cost-effective diagnostic modality that eliminates the need for a pressure wire, uses fewer medications, and reduces procedure time and patient risk.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The funding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

References

1. Askin L, Uzel KE, Tanriverdi O, et al. The relationship between coronary artery disease and depression and anxiety scores. *North Clin Istanbul* 2020;7:523–526.
2. Askin L, Tibilli H, Tanriverdi O, Turkmen S. The relationship between coronary artery disease and SIRT1 protein. *North Clin Istanbul* 2020;7:631–635.
3. Aktürk E, Aşkın L, Taşolar H, et al. Evaluation of contrast nephropathy in percutaneous treatment of chronic total occlusions. *Interv Med Appl Sci* 2019;11:95–100.
4. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.
5. Hsia RY, Shen YC. Percutaneous coronary intervention in the United States: risk factors for untimely access. *Health Serv Res* 2016;51:592–609.
6. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenoses obtained via noninvasive fractional flow reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989–1997.
7. Papafakis MI, Muramatsu T, Ishibashi Y, et al. Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire – fractional flow reserve. *EuroIntervention* 2014;10:574–583.
8. Tu S, Barbato E, Köszegi Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:768–777.
9. Cesaro A, Gagnano F, Di Girolamo D, et al. Functional assessment of coronary stenosis: an overview of available techniques. Is quantitative flow ratio a step to the future? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:951–962.
10. Van De Hoef TP, Siebes M, Spaan JAE, Piek JJ. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J* 2015;36:3312–3319.
11. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212–2241.
12. Chu M, Dai N, Yang J, et al. A systematic review of imaging anatomy in predicting functional significance of coronary

- stenoses determined by fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:975–990.
13. de Waard GA, Cook CM, van Royen N, Davies JE. Coronary autoregulation and assessment of stenosis severity without pharmacological vasodilation. *Eur Heart J* 2017;1–12.
 14. Morris PD, Ryan D, Morton AC, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions. Results from the VIRTU-1 (VIRTUal fractional flow reserve from coronary angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:149–157.
 15. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenoses obtained via noninvasive fractional flow reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989–1997.
 16. Tu S, Barbato E, Köszegi Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:768–777.
 17. 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.
 18. Tu S, Xu L, Ligthart J, et al. In vivo comparison of arterial lumen dimensions assessed by co-registered three-dimensional (3D) quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1315–1327.
 19. 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.
 20. Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009603.
 21. Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of coronary artery stenosis by quantitative flow ratio during invasive coronary angiography the WIFI II study (wire-free functional imaging II). *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007107.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Götteberg M, Cook CM, Sen S, et al. The evolving future of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1379–1402.
 25. Desai NR, Bradley SM, Parzynski CS, et al. Appropriate use criteria for coronary revascularization and trends in utilization patient selection, and appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2015;314:2045–2053.
 26. Tebaldi M, Biscaglia S, Fineschi M, et al. Evolving routine standards in invasive hemodynamic assessment of coronary stenosis: the nationwide italian SICI-GISE cross-sectional ERIIS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1482–1491.
 27. Cortés C, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, et al. Quantitative flow ratio – Meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:807–814.
 28. Tang J, Lai Y, Tu S, et al. Quantitative flow ratio-guided residual functional SYNTAX score for risk assessment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2021;17:e287–e293.
 29. Cerrato E, Mejía-Rentería H, Franzè A, et al. Quantitative flow ratio as a new tool for angiography-based physiological evaluation of coronary artery disease: a review. *Future Cardiol* 2021;doi: 10.2217/fca-2020-0199. Epub ahead of print.
 30. Jin C, Ramasamy A, Safi H, et al. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio (QFR) and vessel fractional flow reserve (vFFR) estimated retrospectively by conventional radiation saving X-ray angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:1491–1501.
 31. Dai N, Hwang D, Lee JM, et al. Association of Quantitative Flow Ratio with Lesion Severity and Its Ability to Discriminate Myocardial Ischemia. *Korean Circ J* 2021;51:126–139.
 32. Kleczyński P, Dziewierz A, Rzeszutko Ł, et al. Borderline coronary lesion assessment with quantitative flow ratio and its relation to the instantaneous wave-free ratio. *Adv Med Sci* 2021;66:1–5.
 33. Kleczynski P, Dziewierz A, Rzeszutko L, et al. Quantitative flow ratio for evaluation of borderline coronary lesions in patients with severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;S1885-5857(21)00137-7.
 34. Choi KH, Lee SH, Lee JM, et al. Clinical relevance and prognostic implications of contrast quantitative flow ratio in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2021;325:23–29.
 35. Milzi A, Dettori R, Burgmaier K, et al. Quantitative Flow Ratio Is Related to Intraluminal Coronary Stenosis Parameters as Assessed with Optical Coherence Tomography. *J Clin Med* 2021;10:1856.
 36. Ziubryte G, Jarusevicius G. Fractional flow reserve, quantitative flow ratio, and instantaneous wave-free ratio: a comparison of the procedure-related dose of ionising radiation. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 2021;17:33–38.
 37. Westra J, Sejr-Hansen M, Kołtowski Ł, et al. Reproducibility of Quantitative Flow Ratio: The QREP Study. *EuroIntervention* 2022;17:1252–1259.

Nastal čas nahradit monoterapii kyselinou acetylsalicylovou v sekundární prevenci účinnější léčbou?

(Is it time to replace acetylsalicylic acid monotherapy in secondary prevention with a more effective treatment?)

Petr Widimský, Zuzana Moťovská

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

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 10. 12. 2021

Přijat: 13. 12. 2021

Dostupný online: 24. 5. 2022

Klíčová slova:

Antitrombotická léčba

Ateroskleróza

Clopidogrel

Ischemická choroba srdeční

Kyselina acetylsalicylová

Rivaroxaban

Sekundární prevence

Ticagrelor

SOUHRN

Již déle než 20 let jsou známy farmakologické postupy, které v sekundární prevenci komplikací aterosklerózy (koronární či periferní) mohou být účinnější než stále ještě nejvíce používaná monoterapie samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA). K těmto dávno známým postupům se řadí jednak kombinace ASA s warfarinem, jednak monoterapie clopidogrelem (bez ASA). V prvním případě se tato kombinace do praxe neprosadila pro zvýšený výskyt závažných krvácení, který neutralizoval pozitivní efekt na snížení ischemických příhod, a výsledkem byla absence jakéhokoli rozdílu v mortalitě. Ve druhém případě se clopidogrel v monoterapii ukázal jako mírně účinnější i bezpečnější než ASA, ale rozdíl byl tak malý, že se tato změna do rutinní praxe neprosadila nejspíše proto, že v té době byl clopidogrel o mnoho dražší než ASA.

Kombinace antiagregační a antikoagulační léčby (která neuspěla v případě warfarinu s ASA) se znovu vyzkoušela po objevení nových perorálních antikoagulancií, která mají nižší výskyt krvácivých komplikací oproti warfarinu. Jedna z největších studií v kardiovaskulární farmakoterapii – studie COMPASS – srovnávala tři léčebné postupy: monoterapii ASA, kombinaci ASA s malou dávkou rivaroxabanu a samotný rivaroxaban. Kombinace se ukázala jako nejefektivnější léčba a snížila nejen primární kombinovaný cílový ukazatel, ale i celkovou mortalitu (za cenu vyššího rizika nefatálních krvácení).

Tento přehledový článek shrnuje výsledky celé řady studií zabývajících se farmakologickou sekundární prevencí komplikací koronární a periferní aterosklerózy a dokládá, že monoterapie samotnou ASA by snad ještě mohla mít místo u nejméně rizikových osob, ale u pacientů se středním či s vysokým rizikem má moderní kardiologie k dispozici podstatně účinnější postupy – a mezi nimi na předním místě kombinaci ASA s nízkou dávkou rivaroxabanu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

For more than 20 years, pharmacological treatments have been known to be more effective than the still most widely used monotherapy with acetylsalicylic acid (ASA) alone in the secondary prevention of atherosclerosis complications (coronary or peripheral). These long-established treatments include the combination of ASA with warfarin and clopidogrel monotherapy (without ASA). In the first case, this combination did not make it into practice because of the increased incidence of major bleeding, which counteracted the positive effect on reducing ischaemic events and resulted in the absence of any difference in mortality. In the second case, clopidogrel monotherapy proved to be both slightly more effective and safer than ASA, but the difference was so small that this change did not make it into routine practice, probably because clopidogrel was much more expensive than ASA at the time. The combination of antiplatelet and anticoagulant therapy (which failed in the case of warfarin with ASA) was tried again after the discovery of new oral anticoagulants, which have a lower incidence of bleeding complications compared with warfarin. One of the largest studies in cardiovascular pharmacotherapy, the COMPASS trial, compared 3 treatments: monotherapy with ASA, combination of ASA with low-dose rivaroxaban, and rivaroxaban alone. The combination proved to be the most effective treatment and reduced not only the primary combined end-point but also overall mortality (at the cost of a higher risk of non-fatal bleeding).

This review article summarizes the results of a number of studies looking at pharmacological secondary prevention of complications of coronary and peripheral atherosclerosis, and demonstrates that monotherapy with ASA alone might perhaps still have a place in the lowest-risk individuals, but in intermediate- or high-risk patients, modern cardiology has considerably more effective treatments available – and prominent among these is the combination of ASA with low-dose rivaroxaban.

Keywords:

Acetylsalicylic acid

Antithrombotic therapy

Atherosclerosis

Clopidogrel

Coronary artery disease

Rivaroxaban

Secondary prevention

Ticagrelor

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.139

Úvod

Pod pojmem aterotrombóza se rozumí trombotické komplikace aterosklerózy. Ateroskleróza sama o sobě by byla mnohem benignějším onemocněním, pokud by její průběh dramaticky nezhoršovaly akutní ischemické komplikace, způsobené buď trombózou přímo nasedající na exulcerovaný, či erodovaný aterosklerotický plát anebo tromboembolií vzniklou v souvislosti s aterosklerózou a přidruženými onemocněními.^{1,2}

Již déle než 20 let jsou známy farmakologické postupy, které v sekundární prevenci komplikací aterosklerózy (koronární či periferní) mohou být účinnější než stále ještě nejvíce používaná monoterapie samotnou kyselinou acetylsalicylovou (ASA). K těmto dříve známým postupům se řadí jednak kombinace ASA s warfarinem³ a jednak monoterapie clopidogrelem bez ASA.⁴

V posledních letech se intenzivně zkoumá role inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂ ať již v kombinaci s ASA ve formě tzv. duální protideštičkové léčby (DAPT),^{5,6} anebo ve formě monoterapie samotným inhibitorem receptoru P2Y₁₂.^{7,8} Ucelený přehled současných informací k této komplexní problematice podali Fox a spol. v přehledovém článku v roce 2019.⁹ Cílem tohoto přehledu je zaměřit se na to, proč se dosud monoterapie ASA udržuje jako dominantní způsob léčby v sekundární prevenci aterotrombotických příhod v situaci, kdy jsou k dispozici přesvědčivé důkazy o účinnějších postupech.

Role warfarinu v sekundární prevenci aterotrombotických příhod

Studie WARIS II³ srovnávala po dobu čtyřleté léčby tři skupiny: monoterapii ASA, monoterapii warfarinem a kombinaci ASA + warfarin. Warfarin (jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ASA) byl účinnější než ASA v sekundární prevenci ischemických kardiovaskulárních příhod (reinfarktu a ischemického iktu) po akutním infarktu myokardu (IM), ale byl spojen s významně vyšším rizikem krvácení. O něco účinnější byla kombinace warfarinu s ASA oproti samotnému warfarinu. Mezi všemi třemi skupinami však nebyl vůbec žádný rozdíl v celkové mortalitě (7,6 % vs. 7,9 % vs. 7,8 %).

Studie WAVE¹⁰ srovnávala kombinovanou léčbu warfarinem + ASA oproti samotné ASA u nemocných s chronickou stabilní periferní aterosklerózou a nezjistila významný rozdíl ve výskytu ischemických kardiovaskulárních příhod, ale ukázala nárůst život ohrožujících a intrakraniálních krvácení.

Metaanalýza deseti studií s téměř 6 000 pacienty srovnala kombinaci warfarinu s ASA oproti monoterapii ASA u nemocných s nedávným infarktem myokardu a také neprokázala rozdíl v celkové mortalitě a potvrdila benefit, který představuje nižší výskyt cévních mozkových příhod i recidiv infarktu myokardu – ovšem za cenu zvýšeného rizika krvácení včetně intrakraniálních.¹¹

Kombinace warfarinu s ASA se tedy do praxe neprosadila pro zvýšený výskyt závažných krvácení (včetně intrakraniálních), který neutralizoval pozitivní efekt na snížení ischemických příhod, a výsledkem byla absence

jakéhokoli rozdílu v mortalitě. Praktickou limitací léčby warfarinem je samozřejmě nutnost monitorace jeho účinku opakovanými krevními odběry a riziko kolísání účinku v závislosti na řadě vnějších vlivů (současná medikace, určité typy jídel či nápojů apod.).

Proč clopidogrel stále ještě nevytlačil kyselinu acetylsalicylovou v monoterapii?

Studie CAPRIE⁴ již před 25 lety srovnala monoterapii clopidogrelem s monoterapií ASA u více než 19 000 pacientů se stabilními symptomatickými formami aterosklerotických onemocnění (po infarktu myokardu, po cévní mozkové příhodě, se symptomatickou aterosklerózou dolních končetin). Dlouhodobá léčba (jeden až tři roky) clopidogrelem snížila o 9 % riziko kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda). Snížení bylo na hranici významnosti (5,8 % vs. 5,3 %, $p = 0,043$). Celková mortalita nebyla významně snížena. Největší benefit z clopidogrelu byl zaznamenán v podskupině osob s periferní aterosklerózou. Krvácení (intrakraniální 0,3 % vs. 0,5 % i do zažívacího traktu 0,5 % vs. 0,7 %) bylo méně časté po clopidogrelu, ale vzhledem k celkově nízkému výskytu rozdíly nebyly statisticky významné.

Studie CHARISMA¹² srovnávala DAPT (clopidogrel + ASA) oproti monoterapii ASA u více než 15 000 pacientů s klinicky manifestními formami aterosklerotických kardiovaskulárních chorob nebo s přítomností výrazných rizikových faktorů takových chorob u osob, které dosud klinickou manifestaci neměly. Studie tedy kombinovala dvě odlišné indikace: primární prevenci a sekundární prevenci. Právě v tom byla její největší slabina. Klinicky dosud zdraví pacienti (byť mají rizikové faktory aterosklerózy) jsou totiž z pohledu klinické studie nízkoriziková, a tak „ředili“ celkové riziko kardiovaskulárních příhod v této studii, proto studie jako celek nedosáhla signifikantního rozdílu mezi oběma strategiemi protideštičkové léčby. Pokud se skupina dosud zdravých osob z analýzy odstranila, pak sekundární analýza zaměřená jen na osoby s klinicky prokázanou symptomatickou aterosklerózou¹³ ukázala hraničně signifikantní benefit z DAPT (kombinovaný cílový ukazatel se vyskytl v 6,9 % po DAPT vs. 7,9 % po ASA, $p = 0,046$). Ve skupině DAPT bylo o něco více krvácivých komplikací, rozdíl nebyl příliš velký, ale byl signifikantní. Z kombinované protideštičkové léčby nejvíce profitovali pacienti po IM a CMP (u obou skupin snížení relativního rizika opakované příhody o 22 %, $p = 0,03$). Neprokázal se význam kombinace dvou protideštičkových léků v prevenci příhod u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. Clopidogrel (jak v monoterapii, tak i v kombinaci s ASA) se tedy ukázal jako mírně účinnější, a v monoterapii dokonce i bezpečnější než ASA. Rozdíly byly tak malé, že se tato změna do rutinní praxe neprosadila mimo jiné i proto, že v době realizace těchto studií (před 15–25 lety) byl clopidogrel o mnoho dražší než ASA, takže to z pohledu nákladové efektivity nedávalo moc velký smysl. Tento problém však v současné době již neexistuje, generický clopidogrel je dnes levný lék.

Dlouhodobá duální protideštičková léčba

Duální protideštičková léčba (DAPT), tj. kombinace ASA s jedním z inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂, je základem v léčbě nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS, bez ohledu na to, zda byli léčeni pomocí perkutánní koronární intervence [PCI]) a nemocných s chronickými formami ICHS s nedávnou implantací stentu. Délka podávání DAPT se pohybuje od jednoho měsíce (u nemocných se zvýšeným rizikem krvácení a s minimálním ischemickým rizikem, kteří měli implantován určitý typ stentu) do 12 měsíců (většina nemocných s AKS). V této části se zaměříme výhradně na data ze studií primárně zaměřených na delší (než jeden rok) podávání DAPT v rámci sekundární prevence.

Studie PEGASUS⁵ zařadila přes 21 000 pacientů za jeden až tři roky po proběhlém IM s vysokým rizikem recidivy ischemické příhody. Nemocní byli randomizováni mezi DAPT (ticagrelor + ASA) a monoterapii ASA. Kombinace ASA jednou denně + 60 mg ticagreloru dvakrát denně snížila riziko kombinovaného cílového ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP o 16 % proti monoterapii ASA za cenu tři- až pětkrát vyššího rizika významného krvácení, které vedlo k přerušení léčby nebo k nutnosti podání transfuzí (výskyt takového krvácení byl 6,5 % při dávce ticagreloru 2x 90 mg, 5,1 % při dávce 2x 60 mg a 1,2 % při monoterapii ASA). Nebyl zaznamenán významný rozdíl v intra-kraniálním či fatálním krvácení. Subanalýza studie PEGASUS¹⁴ ukázala, že přínos ticagreloru byl pozorován pouze u pacientů, kteří užívali DAPT bez přerušení či s přerušením na méně než na jeden měsíc. Jinak řečeno: z dlouhodobé DAPT (ASA + ticagrelor) mají přínos jen vysoce riziková pacienta, kteří nemají žádnou krvácivou komplikaci nebo jiný důvod k přerušení DAPT. To je samozřejmě již selektovaná skupina.

Studie PRODIGY¹⁵ srovnávala DAPT (ASA + clopidogrel 75 mg denně) v trvání šesti měsíců proti DAPT v délce 24 měsíců po implantaci čtyř různých druhů stentů. Kombinovaný cílový ukazatel byl v obou skupinách totožný (10,1 % versus 10,0 %). Ve skupině s dvouletým podáváním DAPT však byl vyšší výskyt krvácení.

Studie DAPT¹⁶ randomizovala téměř 10 000 pacientů po PCI mezi standardní délku DAPT 12 měsíců a prolongovanou DAPT (clopidogrel + ASA či u jedné třetiny nemocných prasugrel + ASA) po dobu celkem 30 měsíců (12 + 18). DAPT trvajících 2,5 roku snížila riziko trombózy stentu z 1,4 % na 0,4 % a závažné ischemické příhody z 5,9 % na 4,3 %. Ve skupině s prolongovanou DAPT však byla hraničně vyšší celková mortalita (2,0 % vs. 1,5 %, $p = 0,05$) a samozřejmě i vyšší výskyt středně těžkého a těžkého krvácení (2,5 % vs. 1,6 %). V obou skupinách bylo mírně zvýšené riziko trombózy stentu během tří měsíců po skončení DAPT.

Následná analýza této studie ukázala, že celkové riziko závažných kardiovaskulárních příhod snižovala prolongovaná DAPT významně pouze u pacientů, u kterých byl indikací k PCI akutní infarkt myokardu. V případě elektivní PCI u stabilních pacientů byl přínos nevýznamný.¹⁷

Jak bylo uvedeno výše, přínos DAPT u pacientů se symptomatickou aterosklerózou periferních tepen

(PAD) je nejednoznačný. V analýze podskupin pacientů s PAD ve studii CHARISMA nevedla DAPT ke statisticky významnému snížení rizika ischemických kardiovaskulárních příhod.¹³ Ve studii PEGASUS byl přínos kombinace ticagreloru a ASA u pacientů déle než 12 měsíců po infarktu myokardu se současným postižením periferních tepen rovněž nevýznamný.¹⁸

Rivaroxaban s kyselinou acetylsalicylovou

Kombinace antiagregační a antikoagulační léčby (která neuspěla v případě warfarinu s ASA) se znovu vyzkoušela po objevení nových perorálních antikoagulancií, která mají nižší výskyt krvácivých komplikací oproti warfarinu. Jedna z největších studií v kardiovaskulární farmakoterapii – studie COMPASS – srovnávala tři léčebné postupy: (a) monoterapii ASA 100 mg denně, (b) kombinaci ASA 100 mg + rivaroxaban 2x 2,5 mg denně a (c) monoterapii rivaroxabanem 2x 5 mg denně.^{19,20} Do studie bylo zařazeno 27 395 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (90 % nemocných) a/nebo s klinicky manifestní periferní aterosklerózou (27 % nemocných – z nich 10 % tedy nemělo současnou ICHS). Primárním cílovým ukazatelem (endpointem) studie byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nejdůležitějším sekundárním cílovým ukazatelem byla celková mortalita. Studie byla předčasně ukončena na základě doporučení výboru pro bezpečnost a monitoraci dat (data safety monitoring board, DSMB), který při pravidelné plánované průběžné analýze dat zjistil, že ve všech sledovaných parametrech (včetně celkové mortality!) je signifikantní benefit z kombinované léčby ASA + rivaroxaban oproti monoterapii ASA. Monoterapie rivaroxabanem byla uprostřed – mírně lepší než samotná ASA a mírně horší než kombinovaná léčba. Konkrétní data jsou uvedena v tabulce 1.

V návaznosti na publikaci hlavních výsledků studie COMPASS vyšlo mnoho dalších publikací, jež detailně analyzují různé aspekty této studie z mnoha úhlů pohledu. Několik nejdůležitějších zde přiblížíme.

Analýza 7 470 pacientů s periferní aterosklerózou²¹ potvrdila výsledky celé studie i pro tuto podskupinu nemocných, a navíc prokázala snížení rizika kritických končetinových příhod včetně amputací o 46 % ($p = 0,0037$).

Ve studii COMPASS bylo zařazeno celkem 9 862 nemocných, kteří měli v anamnéze PCI před více než 12 měsíci (nedávná PCI byla kontraindikací k zařazení do studie s ohledem na podávanou DAPT). V průměru byli nemocní pět let po PCI a byli sledováni další dva roky v rámci studie. Výsledky u nemocných po PCI byly shodné s hlavními výsledky celé studie – tedy i tito nemocní profitovali z kombinované léčby.²²

Pokud jde o kardiochirurgické pacienty, těch bylo ve studii zařazeno 1 448 a byli randomizováni mezi 4.–14. dnem po operaci koronárního bypassu. Benefit z kombinované léčby pro klinické ukazatele byl shodný s celou studií, avšak koronarografická substudie neprokázala, že by v některé z léčebných větví došlo k poklesu výskytu uzávěru štěpů (k uzávěru některého z bypassů došlo ve všech třech skupinách v 8–9 %).²³

Tabulka 1 – Konečné výsledky studie COMPASS

Parametr	Rivaroxaban + ASA	Rivaroxaban	ASA	Rivaroxaban + ASA versus ASA HR	p
Primární cílový ukazatel	4,10 %	4,90 %	5,40 %	0,76 (0,66–0,86)	0,001
Celková mortalita	3,40 %	4 %	4,10 %	0,82 (0,71–0,96)	0,01
Cévní mozková příhoda	0,90 %	1,30 %	1,60 %	0,58 (0,44–0,76)	0,001
Infarkt myokardu	1,90 %	2 %	2,20 %	0,86 (0,70–1,05)	0,14
Fatální nebo intrakraniální krvácení	0,40 %	0,50 %	0,30 %	1,23 (0,76–2,01)	0,4
Jiné krvácení do kritických orgánů	0,5 %	0,5 %	0,3 %	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Ostatní velká krvácení	2,3 %	1,8 %	1,2 %	1,88 (1,49–2,36)	0,001

ASA – kyselina acetylsalicylová; HR – poměr rizik.

Studie COMPASS byla zajímavá také tím, že měla tzv. faktoriální uspořádání, tzn. kromě hlavní randomizace do tří větví byli pacienti ještě randomizováni do dvou větví ohledně léčby pantoprazolem či placebem v prevenci vředové choroby a krvácení do zažívacího traktu. Výsledek byl jednoznačný: žádný ze tří způsobů antitrombotické léčby nevyžaduje rutinní podávání pantoprazolu pro prevenci gastrointestinálních příhod. Pro pantoprazol při ICHS tedy musí být jiná (klinická, gastroenterologická) indikace (sekundární prevence), rutinní podávání není indikováno.²⁴

Studie VOYAGER PAD²⁵ podpořila závěry studie COMPASS v prokázání významného přínosu kombinace nízké dávky rivaroxabanu s ASA pro snížení rizika kardiovaskulárních a končetinových ischemických příhod u pacientů po končetinové revaskularizaci. Výsledky těchto dvou studií pravděpodobně ukončí podávání DAPT v sekundární prevenci symptomatické aterosklerózy periferních tepen. Rozbor patologických nálezů arteriálních lézí při kritické končetinové ischemii navíc verifikoval u většiny jako příčinu stavu trombózu bez významné aterosklerózy, co vysvětluje pozorovaný přínos kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby v sekundární prevenci symptomatické končetinové aterosklerózy.²⁶

Závěr

Existuje dostatek důkazů o tom, že moderní medicína má pro dlouhodobou sekundární prevenci atherotrombotických příhod účinnější možnosti než monoterapie samotnou ASA. Ta by snad ještě mohla mít místo u nejméně rizikových osob, ale u pacientů se středním či s vysokým rizikem je lépe používat účinnější postupy. Kombinovaná antitrombotická (tj. antiagregační + antikoagulační) léčba pomocí ASA a nízké dávky rivaroxabanu snižuje riziko recidiv ischemických příhod ve všech arteriálních povodích a bez ohledu na typ primární příhody. V praxi bychom ji proto měli zvážit u každého pacienta se zvýšeným ischemickým rizikem, který nemá současně zvýšené krvácivé riziko.

Literatura

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al., REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and

treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180–189.

2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197–1206.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969–974.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–1339.
5. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791–1800.
6. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al.; THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Engl J Med 2020;383:207–217.
7. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al., for the EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. N Engl J Med 2017;376:32–40.
8. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al.; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;375:35–43.
9. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? Eur Heart J 2019;40:1466–1471.
10. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007; 357: 217–227.
11. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005;143:241–250.
12. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706–1717.
13. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982–1988.
14. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2016;37:1133–1142.
15. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal

- Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–2026.
16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–2166.
17. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al.; DAPT Study Investigators. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211–2221.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–2728.
19. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035.
20. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
21. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229.
22. Bailey KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation* 2020;141:1141–1151.
23. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:121–130.
24. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:403–412.
25. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004.
26. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2152–2163.

Tento článek prosím citujte takto: Chocholová B, Kuchynka P, Paleček T. Myokarditida navozená inhibitory imunitních kontrolních bodů: současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Cor Vasa* 2022;64:310–315.

onemocnění.² V multicentrickém mezinárodním registru byla u nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI častěji přítomna arteriální hypertenze, nikotinismus, léčba statiny a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či sartany; naopak koronární ateroskleróza, fibrilace síní či chronické onemocnění ledvin nebyly shledány jako rizikové faktory.³

Mechanismus účinku ICI

Hlavní roli v rámci získané neboli specifické imunity mají T-lymfocyty, jejichž aktivace je kontrolována křehkou rovnováhou mezi inhibičními a stimulačními imunitními procesy. Obvykle je k aktivaci imunitní odpovědi vyžadován více než jeden stimulační signál. Interakce mezi receptory T-lymfocytů (TCR) a hlavním histokompatibilním komplexem na antigen prezentující buňce (APC) vede k aktivaci T-lymfocytů. Kostimulačním signálem je pak interakce mezi ligandem B7 (CD80) na APC a CD28 receptorem na T-lymfocytech.⁴

Naopak k inhibiční odpovědi je potřeba interakce mezi cytotoxickým proteinem 4 asociovaným s T-lymfocyty (CTLA-4) a ligandem B7 (CD80) na APC a dále interakce mezi receptorem programované buněčné smrti 1 (PD-1) na T-lymfocytech a ligandem pro programovanou buněčnou smrt (PD-L1) na APC.⁴ Vlivem navázání ligandů (B7 a PD-L1) na inhibiční receptory T-lymfocytů dochází k snížení proliferace T-lymfocytů, jejich apoptóze, a tedy i k potlačení imunitní odpovědi, která za fyziologických podmínek slouží k ochraně před autoimunitními chorobami. Tohoto mechanismu využívají maligní nádorové buňky, které ve zvýšené míře exprimují ligand PD-L1, a vyhýbají se tak lokální imunitní odpovědi, což vede k nekontrolované buněčné proliferaci.⁵

Mechanismus efektu monoklonálních protilátek spočívá v antagonizujícím účinku na PD-1 nebo jeho ligand a na CTLA-4. V současné době je v terapii zavedeno sedm typů monoklonálních protilátek, které jsou využívány u celkem na 12 typů nádorových onemocnění (tabulka 1). Jedná se o tři typy protilátek proti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab a cemiplimab), tři typy proti PD-L1 (atezoli-

zumab, avelumab a durvalumab) a dále jedna protilátka proti CTLA-4 (ipilimumab).¹

Patofyziologie kardiotoxického účinku ICI

Mechanismus kardiotoxického účinku ICI není zatím přesně znám. Jako vysoce pravděpodobné se jeví, že kardiomyocyty podobně jako nádorové buňky využívají inhibičních imunitních cest přes CTLA-4, PD-1 a PD-L1, což zabraňuje infiltraci a hyperaktivaci T-lymfocytů v myokardu za fyziologických podmínek.¹ Zároveň mezi nádorovými buňkami a kardiomyocyty pravděpodobně existuje sdílený antigen pro desmin a troponin. Při léčbě ICI pak dochází ke zkřížené reakci s antigeny exprimovanými na kardiomyocytech, vedoucí k zvýšené aktivaci T-lymfocytů, přičemž stejnou klonální populaci T-lymfocytů můžeme najít v myokardu i v nádorové tkáni. Aktivované T-lymfocyty následně vedou k nadměrné expresi cytokinů, jako např. tumor nekrotizujícího faktoru alfa a interferonu gama, a lokální zánětlivé odpovědi, která finálně ústí v buněčnou smrt.^{5,6}

Na zvířecích modelech byl potvrzen kardioprotektivní účinek CTLA-4, PD-1, PD-L1, kdy při ztrátě receptorů u myši došlo k infiltraci myokardu CD8+ a CD4+ lymfocyty a rozvoji dilatační kardiomyopatie.⁶

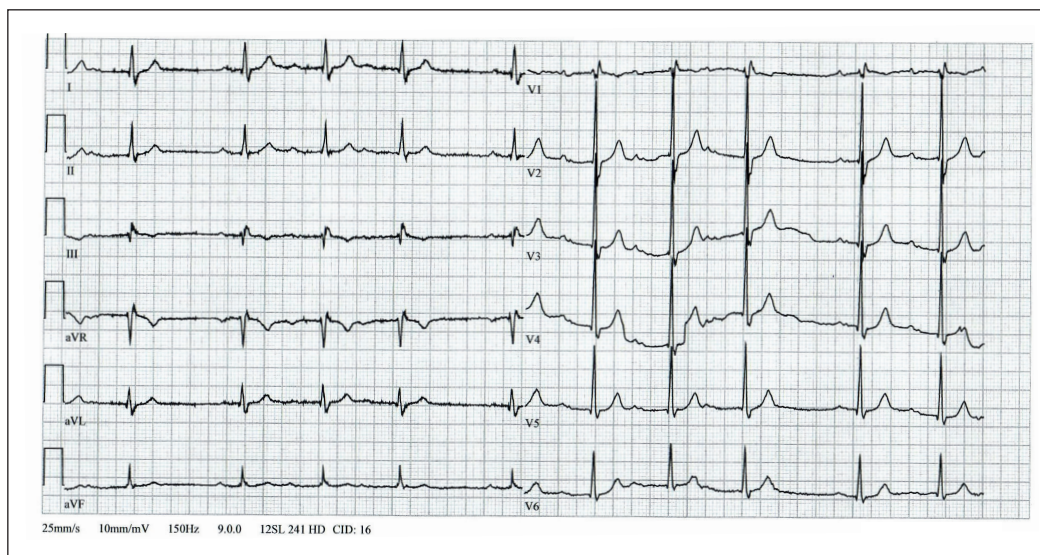
Klinická manifestace

Klinické manifestace myokarditidy asociované s ICI jsou mnohočetné. Dle práce Pradhana a spol.⁷ shrnující klinické prezentace 88 jedinců je nejčastějším symptomem námahová dušnost (49 %), následovaná únavou (25 %), bolestmi na hrudníku (17 %), synkopami (9 %), horečkou (6 %), kašlem (4 %), myalgiami nebo palpitacemi.⁷ Řada pacientů je ale asymptomatických a onemocnění se u nich projeví jen izolovanou elevací troponinu a/nebo EKG změnami. Až u poloviny pacientů ovšem dochází k rozvoji závažných projevů myokarditidy v podobě progredujícího srdečního selhání, kardiogenního šoku, kompletní atrioventrikulární (AV) blokády, komorových arytmií nebo

Tabulka 1 – Mechanismus účinku a indikace jednotlivých ICI (upraveno dle ⁵)

Lék	Mechanismus účinku proti	Nádorové onemocnění
Nivolumab	PD-1	Maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, světlóbuněčný karcinom, hepatocelulární karcinom, Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, uroteliální karcinom, kolorektální karcinom
Pembrolizumab	PD-1	Maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic, uroteliální karcinom, skvamózní karcinom hlavy a krku, karcinomy žaludku
Cemiplimab	PD-1	Spinocelulární karcinom (cervikální karcinom)
Atezolimab	PD-L1	Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prsu, uroteliální karcinom
Avelumab	PD-L1	Uroteliální karcinom, světlóbuněčný karcinom, karcinom z Merkelových buněk
Durvalumab	PD-L1	Nemalobuněčný karcinom plic, karcinom močového měchýře
Ipilimumab	CTLA-4	Maligní melanom, karcinom močového měchýře – středně a nízkorizikový, kolorektální karcinom

CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocytární antigen 4; PD-1 – receptor programované buněčné smrti 1 na T-lymfocytech; PD-L1 – ligand pro programovanou buněčnou smrt 1.



Obr. 1 – EKG nález AV blokády II. stupně typu Mobitz I u pacienta s myokarditidou asociovanou s ICI

srdeční zástavy.⁸ Jak už bylo zmíněno výše, myokarditida asociovaná s ICI má výraznou mortalitu, s fatálním průběhem u přibližně 30–50 % jedinců.¹

Téměř v 80 % případů dochází k projevům myokarditidy v prvních třech měsících od zahájení terapie ICI. Existuje však vysoká interindividuální variabilita v rozvoji myokarditidy asociované s ICI. Dle dosud největší studie autorů Moslehi a spol.,⁹ zahrnující celkem 101 pacientů, byl medián vzniku myokarditidy 27 dnů od začátku terapie ICI, celkový časový rozsah se pak pohyboval mezi 5–155 dny.⁹ Je nutné zdůraznit, že v některých případech se myokarditida projevila až po ukončení terapie ICI, u jiných naopak časné po podání první dávky léčiva.¹ Důležité je též zmínit, že až u 42 % pacientů s myokarditidou asociovanou s ICI se zároveň vyskytují i ostatní nežádoucí účinky ICI, nejčastěji se jedná o myozitidu a myasthenia gravis.⁵

Diagnostika

Laboratorní markery

Za nejvíce senzitivní biomarker je považován sérový troponin, jehož hodnoty jsou zvýšeny až u 94 % pacientů s probíhající myokarditidou asociovanou s ICI.¹ Sérová koncentrace troponinu koreluje s klinickým stavem nemocného a její vyšší hodnoty, konkrétně nad 1,5 ng/ml, jsou spojeny s výskytem nežádoucích kardiovaskulárních příhod.⁸ Při pozitivní reakci zánětu myokardu na léčbu imunosupresivou dochází k postupné normalizaci hodnot troponinu, naopak fatální případy jsou asociovány s jeho narůstající elevací navzdory imunosupresivní terapii. Byly popsány i případy tzv. doutnající myokarditidy, kdy hodnoty troponinu po zahájení imunosuprese iniciálně klesají, ale po dvou měsících od zahájení této léčby opětovně narůstají. U těchto nemocných je nutná prolongovaná imunosupresivní terapie až do normalizace hodnot troponinu.¹⁰

Při myokarditidě asociované s ICI vedoucí k srdečnímu selhání jsou zvýšeny též natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho N-terminální fragment (NT-proBNP).¹ Nicméně sen-

zitivita a specifita natriuretických peptidů pro myokarditidu jako takovou není tak vysoká jako v případě sérové koncentrace troponinu, u „doutnající“ myokarditidy asociované s ICI byly dokumentovány normální hodnoty BNP, ačkoliv sérové koncentrace troponinu byly zvýšené a ukázaly tak na perzistující průběh onemocnění.¹⁰

Další pomocné markery, jež ukazují na přítomnost myokardiální nekrózy, představují kreatinkináza (CK) a její myokardiální izoenzym (CK-MB).¹⁰

U nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI byly též zaznamenány vyšší hodnoty autoimunitních protilátek, nejčastěji se jednalo o zvýšené titry antinukleárních protilátek a protilátek proti acetylcholinovému receptoru.¹¹

EKG

S jakoukoli EKG abnormalitou se u nemocných s myokarditidou asociovanou s ICI setkáme v 90 % případů, jedná se však o změny nespecifické. Normální nález na EKG diagnózu myokarditidy asociované s ICI nevylučuje. Je nutné zdůraznit, že ve srovnání s jinými formami akutní myokarditidy je až u 51 % pacientů přítomen nějaký stupeň AV blokády, přičemž AV blokáda 3. stupně činí až dvě třetiny těchto převodních poruch (obr. 1). Je možné též zaznamenat nově vzniklou blokádu pravého či levého Tawarova raménka (v 5 %, resp. 2 % případů). Stran repolarizačních změn se výrazně častěji vyskytují elevace úseku ST (32 % jedinců) než jeho deprese (v 4 %), časté jsou i inverze vln T. Podobně jako u jiných myokarditid lze na EKG zachytit rozvoj fibrilace síní či výskyt supraventrikulárních i komorových extrasystol; zřídka se vyskytují i abnormální kmity Q. Komorová tachykardie či fibrilace komor se vyskytuje až u 35 % jedinců.⁷

Echokardiografie

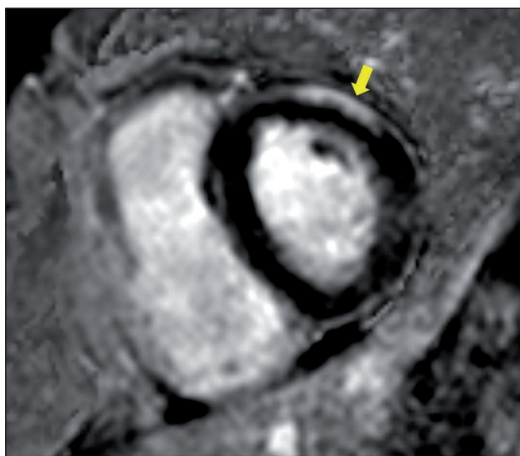
Echokardiografie představuje pro svou neinvazivnost, dostupnost a komplexnost výpovědní hodnoty zobrazovací metodu první volby. Patrna může být regionální či difúzní porucha kinetiky levé komory, nicméně až u 30–50 % jedinců s myokarditidou asociovanou s ICI nacházíme

normální ejekční frakci (EF) levé komory (LK). Regionální poruchy kinetiky se, na rozdíl od ischemického postižení, často vyskytují mimo povodí epikardiálních koronárních tepen. V některých případech lze zaznamenat i zesílení stěn levé komory, podmíněné edémem myokardu, a přítomnost perikardiálního výpotku. Nicméně normální echokardiografický nálezní nevyklučuje přítomnost myokarditidy asociované s ICI a nalézáme jej v přibližně 20 % případů.⁷

Senzitivnějším ukazatelem kvality myokardiální kontrakce než EF je globální longitudinální strain (GLS), který může být snížený i při zachované EF LK.⁵ V práci autorů Awadalla a spol.¹² bylo ukázáno, že abnormální hodnota GLS je jedním z negativních prognostických faktorů, významně asociovaným s vyšším výskytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (kardiogenní šok, kompletní AV blokáda, srdeční zástava, srdeční smrt), a to bez ohledu na hodnoty EF LK. Naopak výše EF LK nemá dle dosavadních studií vztah k prognóze nemocných.¹²

Magnetická rezonance

Velmi důležitou zobrazovací metodou v diagnostice myokarditidy asociované s ICI je magnetická rezonance srdce (MR). Kromě přesnějšího určení velikosti srdečních oddílů a funkce srdečních komor v porovnání s echokardiografií, zvláště u hůře vyšetřitelných pacientů, spočívá její zásadní přínos v tkáňové charakteristice myokardu. Pomocí T2 vážených sekvencí a techniky pozdního syčení kontrastní látkou na bázi gadolinia (late gadolinium enhancement, LGE) je totiž možné s vysokou senzitivitou i specifitou zobrazit edém myokardu, resp. přítomnost jeho nekrózy či následné reparační fibrózy (obr. 2). Jako při ostatních typech akutních myokarditid nacházíme i u zánětu myokardu asociovaného s ICI tzv. neischemický typ LGE, který vynechává subendokardiální oblast a vyskytuje se subepikardiálně či midmyokardiálně, na rozdíl od ischemicky, resp. koronárně navozené léze myokardu. V současnosti lze k tkáňové charakteristice využít i moderní parametrické MR techniky T1 a T2 mapování. Diagnostická výtěžnost MR ovšem není 100%, tedy i nálezní s absencí LGE a normálními T1 a T2 váženými obrazy nemůže jasně vyloučit myokarditidu asociovanou s ICI.²



Obr. 2 – Nález subepikardiálního pozdního syčení kontrastní látkou (LGE) nad přední stěnou levé komory (šipka), svědčící pro akutní myokarditidu u pacienta léčeného ICI

Dosud nejucelenější pohled na MR nálezy u nemocných se suspekci na myokarditidu asociovanou s ICI byl publikován Zhangem a spol.¹³ V jeho souboru čítajícím 103 pacientů vykazovalo, podobně jako ve výše uvedených echokardiografických studiích, 61 % pacientů zachovanou EF LK. U 48 % nemocných bylo dokumentováno LGE, z nichž 43 % mělo normální systolickou funkci LK. Nejčastěji bylo LGE lokalizováno midmyokardiálně (49 %), následně pak subepikardiálně (26,5 %) a difúzně (18,4 %), tj. v typických neischemických lokalizacích; nejméně bylo zaznamenáno subendokardiálně (6,1 %) a transmuriálně (6,1 %), kdy tento typ LGE svědčí spíše pro ischemické postižení myokardu. Edém myokardu na T2 vážených scanech byl patrný jen u 28 % nemocných. Zajímavé poznatky přinesla tato práce i ve smyslu časování vyšetření MR. Daleko častěji bylo LGE patrné, a to v 72 %, pokud byla MR provedena nejdříve čtvrtý den po přijetí, a jen u 22 % pacientů s myokarditidou asociovanou s ICI, u nichž byla MR indikována v prvních čtyřech dnech hospitalizace.¹³

Je zajímavé, že na rozdíl od jiných typů myokarditid není dle dosavadních poznatků přítomnost LGE u myokarditidy asociované s ICI patrně asociována s vyšším výskytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.¹³

Biopsie myokardu

Biopsie myokardu je v současnosti stále považována za zlatý standard diagnostiky zánětlivého postižení srdečního svalu, včetně myokarditidy asociované s ICI. Vzhledem ke své invazivitě a riziku vzniku komplikací není sice rutinně prováděna, může však pomoci v případech, kdy je vysoké klinické podezření na myokarditidu asociovanou s ICI, ale výsledky neinvazivních diagnostických metod jsou negativní nebo nejednoznačné a výsledek biopsie může rozhodnout o dalším terapeutickém postupu.¹

Typickým histologickým obrazem myokarditidy asociované s ICI je nález predominance T-lymfocytárních infiltrátů CD3+, se zastoupením jak pomocných CD4+, tak cytotoxických/supresorových CD8+ lymfocytů. Kromě T lymfocytů jsou dále v hojné míře přítomny i makrofágy (CD68+).⁷ Je zajímavé a z pohledu terapie důležité, že tento histologický nález se velmi podobá obrazu buněčné rejekce u pacientů s transplantovaným srdcem. Velký výskyt převodních poruch u myokarditidy asociované s ICI oproti jiným typům myokarditid pak koreluje s opakovaně dokumentovanou invazí lymfocytárních infiltrátů do převodního srdečního systému – sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu.¹⁴

Léčba

Léčba myokarditidy asociované s ICI se odvíjí od závažnosti její prezentace a výsledků diagnostických vyšetření. Dle stávajících doporučení American Society for Clinical Oncology (ASCO) je při podezření na myokarditidu nutné ihned vysadit ICI a co nejdříve zahájit imunosupresivní terapii kortikosteroidy a eventuálně podpůrnou terapii dle klinického stavu. Jedinou výjimku představují asymptomatictí pacienti s izolovaným nálezem pozitivivity troponinu, zde můžeme pokračovat v terapii ICI a pravidelně kontrolovat symptomy pacienta, EKG, echokardiografické nálezy a hodnoty kardiomarkerů. Dle závažnosti klinické prezentace dělíme pacienty do čtyř stupňů: stupně

G1 a G2 jsou charakterizovány stabilitou stavu a minimem symptomů, zatímco stupně G3 a G4 zahrnují velmi symptomatické a nestabilní pacienty. Dle této stratifikace a výsledků diagnostických testů je pak řízen další management pacienta včetně volby terapie. Všichni symptomatictí pacienti s myokarditidou asociovanou s ICI by měli být iniciálně hospitalizováni na monitorovaném lůžku.¹⁵

Léčbou první volby myokarditidy asociované s ICI jsou kortikosteroidy. Iniciálně podáváme vysokodávkovanou terapii, typicky methylprednisolon intravenózně 1 000 mg denně po dobu tří dnů, s následným přechodem na perorální léčbu prednisonem 1 mg/kg/den s pomalým snižováním dávek v průběhu několika týdnů, a to až při normalizaci EF LK, vymizení symptomů a stabilizaci arytmií. Celková délka terapie by měla být minimálně čtyři až šest týdnů v závislosti na klinické odpovědi.¹⁶ Velmi důležité je zahájit léčbu kortikosteroidy co nejdříve, ideálně do 24 hodin od počátku manifestace obtíží, a to i při dosud nepotvrzeném podezření na myokarditidu asociovanou s ICI, neboť včasné podání této terapie vede k signifikantně lepším výsledkům než její oddálená administrace.¹⁷

V terapii fulminantní myokarditidy nebo myokarditidy nereagující na vysokodávkovanou kortikoterapii využíváme aditivní imunosupresivní terapii. Indikace jejího podání je založena na histopatologické podobnosti nálezů myokarditidy asociované s ICI s nálezy při rejekci transplantovaného srdce. Využívány jsou především tacrolimus a mykofenolát mofetil. U hemodynamicky nestabilních pacientů je možné podání antitymocytárního globulinu, intravenózních gamaglobulinů či provedení plazmaferézy. Zvažováno bylo i podávání infliximabu, ale vzhledem k možnosti negativního efektu stran srdečního selhání není v současnosti v léčbě myokarditidy asociované s ICI indikován.

Podpůrná léčba myokarditidy asociované s ICI zahrnuje konvenční léčbu srdečního selhání a arytmií včetně možné indikace dočasné kardiostimulace. Pacienti v kardiogenním šoku mohou vyžadovat mechanickou srdeční podporu, její zavedení je ale nutné zvážit s ohledem na prognózu základního onkologického onemocnění.¹⁶

Jiné kardiotoxicity asociované s ICI

Onemocnění perikardu asociované s léčbou ICI se může manifestovat jako akutní perikarditida, perimyokarditida nebo jako prostý perikardiální výpotek. Jedná se o druhou nejčastější kardiovaskulární komplikaci ICI po myokarditidě. Nejzávažnějším projevem je kardiogenní šok zapříčiněný srdeční tamponádou, kdy úmrtnost dosahuje až 21 %. Nejčastěji se perikarditida asociovaná s ICI vyskytuje u pacientů s karcinomem plic. Diagnóza se neliší od jiných typů perikarditidy, musejí být vyjádřena aspoň dvě z následujících kritérií, tedy charakteristická bolest, perikardiální třecí šelest, EKG změny nebo nově vzniklý či zhoršený výpotek při echokardiografickém vyšetření. Histologicky se jedná o lymfocytární infiltraci perikardu s nasedajícími fibrinózními nálety. Dle současných doporučení by u všech pacientů s perikarditidou měla být přerušena terapie ICI a zahájena imunosupresivní terapie kortikosteroidy. Jako adjuvantní terapii lze zvolit nesteroidní antiflogistika a colchicin, ovšem pro tento typ léčby prozatím neexistují data z klinických studií.¹

Dalším možným kardiotoxickým účinkem ICI je rozvoj tako-tsubo kardiomyopatie. Častěji se tato jednotka vyskytuje u pacientů léčených kombinací dvou ICI, riziko jejího rozvoje pak ještě více zvyšuje současná terapie cytotoxickou chemoterapií. Přesný mechanismus vzniku tako-tsubo kardiomyopatie v těchto případech není doposud přesně znám. Zmiňován je možný přímý vliv ICI na koronární tepny, zvyšující jejich náchylnost ke spasmům. S ohledem na obecně přijímanou etiologii tako-tsubo kardiomyopatie se ale jako pravděpodobné jeví omráčení myokardu vysokými koncentracemi adrenalinu a noradrenalinu uvolněnými z nadledvin a z postgangliových synaptických nervových zakončení v myokardu v důsledku administrace ICI.¹⁸ Diagnostika se opět nijak neliší od ostatních typů syndromu tako-tsubo kardiomyopatie. Je postavena na klinických projevech, EKG změnách, jen mírné elevaci markerů myokardiální nekrózy, typickém echokardiografickém a MR nálezu a absenci významných změn epikardiálních věnčitých tepen při selektivní koronarografii. I v případě tako-tsubo kardiomyopatie asociované s ICI byla měla být terapie ICI přerušena a zahájena imunosupresivní terapie kortikosteroidy.¹

U některých jedinců léčených ICI může dojít k rozvoji akutního koronárního syndromu. Zde se předpokládá vztah mezi aktivací T lymfocytů navozenou ICI a s ní související destabilizací aterosklerotického plátu v koronárním řečišti. Dalšími příčinami mohou být koronární arteriitida či spasmus věnčité tepny.⁵

Mezi další nežádoucí kardiovaskulární účinky ICI patří vaskulitidy, nejčastěji polymyalgia rheumatica a temporální arteriitida. Nástup potíží je oproti jiným kardiovaskulárním nežádoucím účinkům opožděný s mediánem okolo 55 dnů. Mortalita je nižší než u jiných nežádoucích účinků (6,1 %). Ke zhoršení zraku došlo přibližně u 27,8 % případů temporální arteriitidy. Terapie by měla zahrnovat ukončení terapie ICI a zahájení kortikoterapie dle doporučení pro léčbu temporální arteriitidy.⁵

Závěr

Myokarditida je nejčastější kardiální komplikací léčby ICI, jejíž časná diagnostika je zcela zásadní vzhledem k vysoké mortalitě dosahující 30–50 %. K rozvoji myokarditidy může dojít kdykoli v průběhu léčby ICI, nejčastěji však v prvních třech měsících jejich podávání. Klinické projevy jsou rozmanité a nespecifické. Řada pacientů může být asymptomatická, nicméně až v polovině případů dochází k rozvoji závažných, život ohrožujících manifestací. V diagnostice je využívána řada neinvazivních modalit včetně MR, v nejasných případech je ale nutné provést biopsii myokardu. Léčbou první volby je vysokodávkovaná kortikoterapie, iniciálně intravenózně, následně perorální, s pomalým snižováním dávek v průběhu řady týdnů po dosažení kontroly onemocnění. V případech fulminantní myokarditidy a u jedinců nereagujících na kortikoterapii je indikována kombinovaná imunosupresivní léčba.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů, financování
Žádný z autorů sdělení není v možném střetu zájmů a financování ve vztahu k tématu a obsahu sdělení.

Literatura

1. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2021;23:79.
2. Ederhy S, Salem J-E, Dercle L, et al. Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis of Immune Checkpoints Inhibitors Related Myocarditis. *Front Oncol* 2021;11:640985.
3. Dal'bo N, Patel R, Parikh R, et al. Cardiotoxicity of contemporary anticancer immunotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2020;22:62.
4. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98–106.
5. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, et al. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:11.
6. Johnson DB, Balko JM, Compton, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749–1755.
7. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S. Diagnosis of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Systematic Review. *Int J Cardiol* 2019;296:113–21.
8. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–1764.
9. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391:933.
10. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714–1727.
11. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, et al. Myastenic crisis and polymyositis induced by one dose nivolumab. *Cancer Sci* 2016;107:1055–1058.
12. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:467–478.
13. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J* 2020;41:1733–1743.
14. Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2019;34:303–306.
15. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–4126.
16. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:11.
17. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141:2031–2034.
18. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy-induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017;17:394.

Vericiguat – stimulátor solubilní guanylátcyklázy, v léčbě srdečního selhání

(Vericiguat – soluble guanylate cyclase stimulator, in therapy of heart failure)

Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 3. 2022

Přiját: 3. 4. 2022

Dostupný online: 13. 6. 2022

Klíčová slova:

Farmakoterapie

Kardiorenální syndrom

Oxid dusnatý

Solubilní guanylát cykláza

Srdeční selhání

Vericiguat

Keywords:

Cardiorenal syndrome

Heart failure

Pharmacotherapy

Nitric oxide

Soluble guanylate cyclase

Vericiguat

SOUHRN

Srdeční selhání je spojeno se sníženou dosažitelností oxidu dusnatého (NO) v myokardu a ledvinách, což podporuje rozvoj fibrózy, patologické hypertrofie a zánětu. Signální dráhu NO-cGMP (cyklického guanosin monofosfátu) lze stimulovat aktivací solubilní guanylátcyklázy, která představuje endogenní receptor pro NO. Přímý stimulátor sGC vericiguat (Verquvo®) je přípravek specificky vyvinutý pro pacienty se srdečním selháním, má minimální hypotenzní efekt, nemá významné lékové interakce a lze jej použít i u pokročilé renální dysfunkce. Vericiguat byl úspěšně testován v populaci pacientů se zhoršujícím se srdečním selháním (studie VICTORIA), kde významně snížil riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Vericiguat představuje novou možnost léčby pacientů se srdečním selháním, zvláště když použití ostatní farmakoterapie je omezeno hypotenzí nebo rozvojem kardiorenálního syndromu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Chronic heart failure is associated with reduced bioavailability of nitric oxide (NO) in the myocardial tissue and in the kidney, leading to fibrosis, inflammation and pathologic hypertrophy. It is possible to stimulate directly NO-cGMP signaling pathway by stimulating soluble guanylate cyclase (sGC) that represents an endogenous receptor for NO. Direct sGC stimulator vericiguat (Verquvo®) is a drug developed specifically for patients with chronic heart failure and that has minimal hypotensive effects, has no significant drug interactions and can be used also in advanced renal dysfunction. Vericiguat was effectively tested in population of patients with worsening heart failure (VICTORIA global trial) in which it reduced risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. Vericiguat represents a new therapeutic option for heart failure, especially in subjects where other therapies are limited by hypotension or development of cardiorenal syndrome.

Srdeční selhání a signální cesta NO-sGC-cGMP

Pro pacienty s chronickým srdečním selháním (CHF) se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) existuje v současnosti řada účinných léků, které tlumí neurohumorální aktivaci, jako jsou beta-blokátory a inhibitory renin-angiotenzinového systému. Společnou vlastností neurohumorálních inhibitorů je pokles systémového krevního tlaku, což u pokročilých stadií CHF často vede k symptomatické hypotenzi, zhoršení orgánových funkcí a nutnosti snížení dávek či vysazení těchto užitečných léků. Vývoj farmakoterapie cílící na pokročilejší stadia CHF se tedy soustředí na přípravky, které

jen minimálně ovlivňují systémový krevní tlak a u kterých převažuje příznivý metabolický, protizánětlivý a antifibrotický efekt nad přímými hemodynamickými účinky.

Jedním z možných přístupů je farmakologická augmentace přirozených kontraregulačních signálních cest, které působí proti neurohumorální aktivaci. Pacienti s CHF mají často sníženou aktivitu signální dráhy cyklického guanosin monofosfátu (cGMP), která zprostředkovává antiproliferační, vazodilatační, antifibrotické, protizánětlivé a anti-hypertrofické účinky a jejímž přirozeným aktivátorem je oxid dusnatý (NO).¹ Jednou z příčin snížené aktivity signální dráhy cGMP je inaktivace enzymu solubilní guany-

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: voem@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.034

látkyclázy (sGC) oxidačním stresem. Aktivita sGC je přímo stimulována oxidem dusnatým, tento enzym představuje *de facto* intracelulární receptor pro NO.

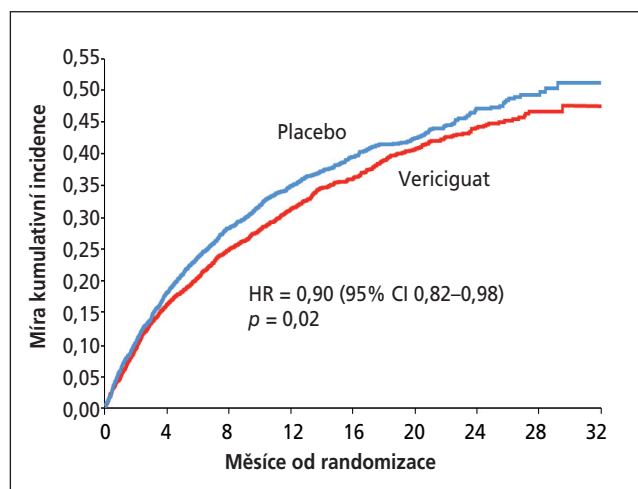
Ve výzkumných laboratořích společnosti Bayer byla vyvinuta skupina chemických látek, které stimulují či aktivují sGC a vedou k aktivaci signální dráhy NO-sGC-cGMP.² Jedním z těchto léčiv je riociguat, který má silné vazodilatační účinky především v plicní cirkulaci a je již úspěšně používán v léčbě primární plicní hypertenze (přípravek Adempas®). Další z klinicky testovaných molekul této skupiny je stimulator sGC vericiguat. Tento přípravek byl specificky vyvinut a optimalizován pro pacienty se srdečním selháním tak, aby měl minimum hypotenzních účinků, minimum lékových interakcí, mohl být podáván i u pacientů s renální dysfunkcí, a přitom měl zachované antifibrotické a antihypertrofické účinky na myokard, ledviny a cévní stěnu.³ Aktivní experimentální výzkum na téma použití aktivátorů sGC v léčbě kardiorenálního syndromu probíhá v současnosti i v Centru experimentální medicíny v IKEM.

Použití vericiguatu u HFrEF

Vericiguat byl u pacientů s HFrEF klinicky testován nejdříve ve studii fáze II SOCRATES-REDUCED. Vericiguat vykazoval u pacientů s progredujícím HFrEF dobrou toleranci, minimum hypotenzních účinků a efektivitu ve smyslu snížení hodnoty natriuretických peptidů, jež bylo závislé na dávce léku.⁴ Vericiguat také vedl k významné redukci hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) v závislosti na dávce.⁵ Na základě těchto dat byla naplánována globální studie VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), která byla realizována výzkumnými centry Canadian Vigour Centre a DCRI (Duke Clinical Research Institute) a byla financována společnostmi MSD a Bayer. Cílem randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie fáze III u pacientů s progredujícím HFrEF bylo posoudit efektivitu vericiguatu (titrovaného do maximální dávky 10 mg jednou denně) přidaného k optimální farmakoterapii CHF oproti placebu. Primární cílový ukazatel studie byl výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání. Studie měla jednoduché paralelní uspořádání, bez vstupní nezaslepené fáze. Do studie byli zařazováni pacienti s těžší a progredující formou chronického srdečního selhání NYHA II–IV, na stabilní optimální farmakoterapii, s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 45 %, kteří byli nedávno hospitalizováni pro CHF anebo u nich bylo nutné intravenózní podání diuretik. Pacienti museli mít výrazně zvýšenou hodnotu natriuretických peptidů: N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) $\geq 1\,000$ pg/ml ($\geq 1\,600$ pg/ml při fibrilaci síní) nebo natriuretického peptidu typu B (BNP) ≥ 300 pg/ml (≥ 500 pg/ml při fibrilaci síní) a museli mít systolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg. Do studie nebyli zařazováni pacienti užívající dlouhodobě nitráty, inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5), pacienti s mechanickou podporou či kandidáti transplantace. Je velmi důležité zmínit, že do studie byli zařazováni pacienti i s pokročilou renální insuficiencí (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] > 15 ml/min/1,73 m²). Celkově bylo do studie

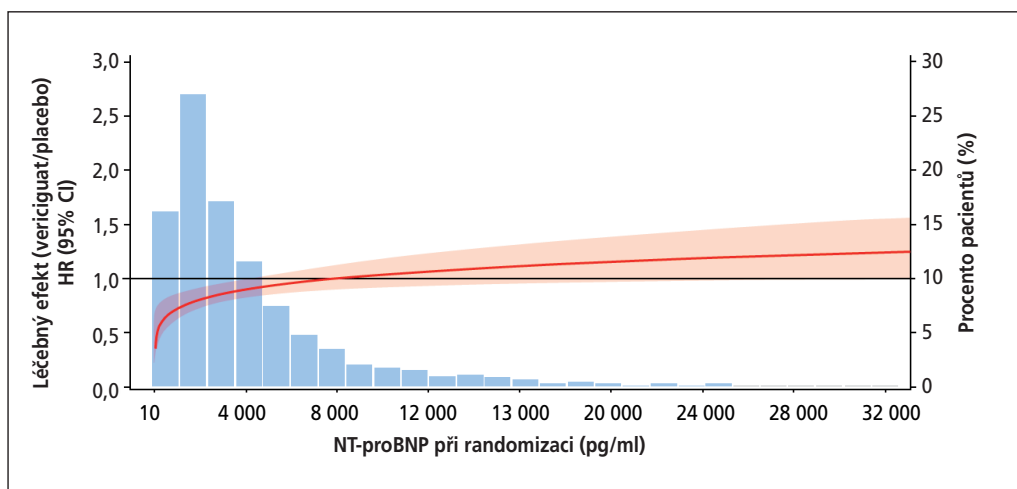
zařazeno 5 050 pacientů z 616 center a 42 zemí, včetně České republiky, z nichž 2 526 bylo léčeno vericiguatem a 2 524 placebem. Vericiguat byl v úvodu studie titrován z iniciální dávky 2,5 mg/den na plnou dávku 10 mg/den. Průměrný věk zařazených pacientů byl 68 let, 24 % byly ženy, průměrná EF LK 29 %, 42 % pacientů bylo ve třídě NYHA III–IV, medián eGFR byl 61 ml/min/1,73 m², medián NT-proBNP byl 2 816 pg/ml. Osmašedesát procent pacientů mělo v anamnéze hospitalizaci pro srdeční selhání v posledních třech měsících, z čehož vyplývá, že šlo o výrazně symptomatické pacienty s pokročilým onemocněním. Souběžná terapie byla intenzivní, 60 % dosáhlo trojitě terapie (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] / blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II [ARB] / inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu [ARNI] + betablokátory + antagonisté mineralokortikoidních receptorů [MRA]) a 32 % mělo implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Nábor do studie probíhal nekomplikovaně a rychleji proti plánu. Studie byla ukončena dříve, protože výskyt klinických událostí byl velmi vysoký (38/100 pacientoroků) a vyšší než původní odhad. Medián délky sledování ve studii byl 10,8 měsíce.

Výsledek studie byl pozitivní a statisticky významný – studie ukázala, že vericiguat zlepšil průběh srdečního selhání více než placebo.⁶ Primární cílový ukazatel studie, úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, se vyskytl u 35,5 % populace léčené vericiguatem a u 38,5 % populace léčené placebem (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,90, $p = 0,019$, obr. 1). Snížení výskytu primárního cílového ukazatele o 10 % bylo podmíněno především rozdílem v počtu hospitalizací pro srdeční selhání.



Obr. 1 – Odhadovaná kumulativní incidence primárních cílových ukazatelů. Upraveno podle ⁶. CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik.

Sekundární cílové ukazatele byly ovlivněny vericiguatem takto: úmrtí z kardiovaskulárních příčin 16,4 % proti 17,5 % u placeba ($p = 0,27$), celkové úmrtí 20,3 % proti 21,2 % u placeba ($p = 0,38$), hospitalizace pro srdeční selhání 27,4 % proti 29,6 % u placeba ($p = 0,048$). Výskyt symptomatické hypotenze, synkopy a jiných závažných událostí (SAE) nebyl vericiguatem ovlivněn. Lék byl dobře tolerován a cílové dávky dosáhlo 89 % pacientů. Analýza



Obr. 2 – Léčebný efekt vericiguatu ve srovnání s placebem. Upraveno podle ¹¹. CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

podskupin ukázala konzistentní efektivitu u předdefinovaných subpopulací, včetně úrovní EF LK, funkce ledvin, třídy NYHA, pohlaví či medikace. Vericiguat však byl více efektivní u osob mladších 75 let a méně efektivní u osob v nejvyšším kvartilu NT-proBNP. Bezpečnostní profil byl příznivý, nebyl pozorován nárůst symptomatické hypotenze, synkop nebo jiných nežádoucích účinků. Počet pacientů, které je nutno léčit po dobu jednoho roku, aby se zabránilo jednomu úmrtí nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (number needed to treat, NNT), je u tohoto léku 24.

Vericiguat v kontextu ostatních léků na HFrEF

Podrobnější pohled na data ze studie VICTORIA vyvolává dvě otázky: zda je vericiguat dostatečně účinný v porovnání s ostatními léky na srdeční selhání a zda existuje skupina pacientů, pro kterou by tento lék mohl být obzvláště výhodný. Přestože křivky výskytu primárního cílového ukazatele ve studii VICTORIA ukazují méně spektakulární rozdíl než výsledky jiných nedávno ukončených studií, je nutno upozornit na důležité rozdíly v délce trvání a rozdíly v rizikovosti pacientů těchto studií.⁷ Studie VICTORIA trvala podstatně kratší dobu, absolutní výskyt událostí byl extrémně vysoký oproti jiným studiím. Navzdory těmto skutečnostem byla ve studii VICTORIA pozorována absolutní redukce rizika primárního cílového ukazatele 4,2 příhody/100 pacientoroků. Oproti původnímu předpokladu však nebyl pozorován efekt na mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Vericiguat byl testován u velmi nemocných pacientů a je pravděpodobné, že v méně rizikové populaci by efekt byl výraznější, včetně mortalitního efektu. Je tedy zjevné, že nedávne globální studie u HFrEF nejde porovnávat na podkladě srovnání relativních poklesů mortality a dělat závěry o efektivitě jednotlivých léků, protože studie se liší absolutní úrovní rizika. Lze tedy konstatovat, že studie VICTORIA etablovala bezpečné použití vericiguatu i ve velmi rizikové populaci s CHF.

Na základě výsledků studie VICTORIA americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v lednu 2021 tento lék schválil k léčbě srdečního selhání pod názvem Verquvo[®],

v červenci 2021 následovalo schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA). Vericiguat je již uveden v doporučení pro léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti v kategorii „léků, které mohou být zváženy u určitých skupin pacientů s HFrEF“.⁸ Doporučení konkrétně uvádějí, že „vericiguat může být zvážen u pacientů s NYHA II–IV, kteří mají zhoršení srdečního selhání i přes léčbu ACEI (nebo ARNI), beta-blokátorem a inhibitory mineralokortikoidních receptorů s cílem snížit riziko mortality z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B)“.

Sekundární analýzy efektu vericiguatu u HFrEF

Subanalýza efektu intervence ve studii VICTORIA ukázala, že benefit vericiguatu byl přítomen u všech podskupin vstupního systolického krevního tlaku. Vericiguatem léčení pacienti měli mírný pokles hodnoty hemoglobinu po zahájení léčby, tento jev však neměl žádný vliv na riziko klinických příhod.⁹ Pacienti, kteří byli současně léčeni sacubitril-valsartanem anebo pacienti starší než 75 let měli po zahájení léčby vericiguatem výraznější pokles tlaku proti placebo, což ale nevedlo k nárůstu klinických příhod.¹⁰ Analýza efektu intervence dle vstupní funkce ledvin ukázala, že vericiguat snižoval klinické příhody ve všech kategoriích glomerulární filtrace (až do hodnoty eGFR 15 ml/min/1,73 m²). To ukazuje, že vericiguat by mohl být používán i u pacientů s rozvinutým kardiorenálním syndromem a s hraničními hodnotami krevního tlaku. Tyto vlastnosti zvyšují klinickou použitelnost vericiguatu, zvláště u pacientů s pokročilejším nebo nedávno dekompenzovaným srdečním selháním. Velkou výhodou této molekuly je příznivý bezpečnostní profil, s minimem lékových interakcí a bez nutnosti laboratorních kontrol renálních funkcí či iontogramu.

Důležitou informací přinesla analýza výsledků studie VICTORIA dle vstupních koncentrací NT-proBNP.¹¹ Ukázalo se, že vericiguat efektivně redukoval obě komponenty primárního cílového ukazatele u pacientů se vstupní hodnotou NT-proBNP < 8 000 pg/ml, ale nad touto hra-

nicí (16 % populace) již nebyl účinný. Je tedy zjevné, že ve studii VICTORIA byla skupina non-respondérů na farmakoterapii z důvodu příliš pokročilého selhání; tito pacienti měli být spíše léčeni nefarmakologickou či paliativní léčbou. Též se ukázalo, že benefit z léčby vericiguatem narůstal s klesající hodnotou bazálního NT-proBNP (obr. 2). Je tedy možné, že vericiguat může být ještě účinnější u méně pokročilých stadií HFrEF, tj. u pacientů, kteří mají sice zvýšené NT-proBNP (ale $< 8\,000$ pg/ml), nemají však nedávnou hospitalizaci pro srdeční selhání. Na tuto populaci je zaměřena globální studie VICTOR, která byla nedávno zahájena a probíhá i v České republice.

Závěry

Výsledky klinických studií ukázaly, že strategie zvýšení aktivity sGC u pacientů se zhoršujícím se HFrEF je efektivní a snižuje riziko klinických příhod, a to především riziko rehospitalizace pro srdeční selhání. Vericiguat se ukázal jako lék s příznivým bezpečnostním profilem, dobře tolerovaný, snadno titrovatelný do maximální dávky, bez nutnosti monitorace renálních funkcí, elektrolytů či krevního tlaku. Vericiguat představuje novou možnost léčby pacientů se srdečním selháním, zvláště když použití ostatní farmakoterapie je omezeno hypotenzí nebo rozvojem kardiorenálního syndromu. Efektivita vericiguatu v časnějších stadiích HFrEF je cílem pokračujících klinických studií.

Financování

Článek byl podpořen společností Bayer.

Literatura

1. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1795–1807.
2. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol* 2021. doi: 10.1111/bph.15698. Epub ahead of print.
3. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem* 2017;60:5146–5161.
4. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:2251–2262.
5. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1675–1683.
6. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; on behalf of the VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893.
7. Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights From the VICTORIA Trial. *Circulation* 2020;142:717–719.
8. 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. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
9. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation* 2021;144:1489–1499.
10. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al.; VICTORIA Study Group. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021094.
11. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020;8:931–939.

A rare association of avian aortic arch with a mid-arch narrowing of the aorta

Hend Keskes^a, Emna Bennour^a, Ahmed Sghaier^a, Ikram Kammoun^a, Meriem Affes^b, Sonia Marrakchi^a, Salem Kachboura^a

^a Cardiology Department, Abderrahman Mami's hospital – Ariana, Tunisia

^b Radiology Department, Abderrahman Mami's hospital – Ariana, Tunisia

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 24. 4. 2021

Revised: 17.5. 2021

Accepted: 19. 5. 2021

Available online: 15. 6. 2022

Klíčová slova:

Anomálie aortálního oblouku

Aortální oblouk u ptáků

Koarktace

Kazuistika

SOUHRN

Kontext: Anatomická rozmanitost aortálního oblouku a jeho větví umožňuje velkou řadu kombinací. Se zúžením středního segmentu aortálního oblouku se lze setkat vzácně, pouze v 2,5–3,5 % všech případů koarktace aorty. Aortální oblouk u ptáků má dvě větve se společným odstupem bilaterálních společných karotid a společným odstupem bilaterálních podklíčkových tepen. Zdá se, že u lidí se vždy jedná o výjimečnou anomálii, a i když je každá z nich samostatně popsána, obě současně se vyskytují velmi vzácně.

Popis případu: Popisujeme případ 50letého pacienta, který se dostavil na naši kliniku se závratěmi a námahou únavou horních končetin. V jeho anamnéze nebyla přítomna hypertenze ani diabetes mellitus a klinické vyšetření prokázalo nízký krevní tlak, žádný srdeční šelest, výraznou pulsaci karotid s šelestem nad oběma karotidami a hmotu v laterocervikální oblasti vlevo. Puls na radiálních tepnách a na femorálních tepnách nebylo možno vůbec nahmatat. Elektrokardiografické vyšetření prokázalo hypertrofii levé síně a komory. Výsledek rentgenového vyšetření srdce a plic byl normální. Dvojrozměrná echokardiografie prokázala mírnou dilataci levé síně, komorovou hypertrofii s hypokinezí septa. Dopplerovský ultrazvuk supraaortálních kmenů prokázal bilaterální subklaviální steal syndrom a CT angiografie aorty, supraaortálních kmenů a mozkových cév zobrazila aortální oblouk se dvěma větvemi s těžkým těsným zúžením mezi nimi; vnější karotické tepny byly zvětšené a v pravé karotické tepně bylo nalezeno retrofaryngeální aneurysma. Chirurgické řešení koarktace proběhlo úspěšně. Pooperační zotavování bylo bez problémů. Při klinickém vyšetření nebyla přítomna hypertenze, puls na femorálních tepnách a tepnách horních končetin byl přítomen a symetrický. Kontrolní rentgenové vyšetření po pěti letech prokázalo propustnou dakronovou protézu a regresi aneurysmatu.

Závěr: Anomálie aortálního oblouku již přitáhly pozornost několika autorů, zvláště díky pokroku v oblasti endovaskulárních intervencí a složitých chirurgických výkonů. Povědomí o těchto anomáliích je nesmírně důležité před jakýmkoli intervenčními a chirurgickými výkony v oblasti hrudníku a krku.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Background: Variations of the aortic arch and its branches appear in a large number of possible combinations. Mid-aortic arch narrowing is rare, and represents 2.5–3.5% of all aortic coarctations. Avian arch is a two-branch arch with common origin of bilateral common carotids and common origin of bilateral subclavian arteries. It seems to be exceptional in humans. Although these two anomalies are well identified in isolation, their association seems very rare.

Case presentation: We report a case of a 50-year-old patient presenting to our department complaining of dizziness and on-exertion fatigue of the upper limbs. Medical history revealed no hypertension and no diabetes mellitus and clinical examination showed a low blood pressure, no heart murmur, marked pulsation of the carotids with a bilateral carotid murmur and a left latero-cervical mass. Radial pulses were weak and femoral pulses were absent. Electrocardiogram showed left atrial and ventricular hypertrophy. Chest X-ray was normal. 2-dimensional echocardiography showed moderately left atrial dilatation, ventricular hypertrophy with septal hypokinesia. Doppler ultrasound of supra-aortic trunks showed bilateral subclavian steal phenomenon and computed tomography angiography of the aorta, supra-aortic trunks, and brain vessels showed a two-branch aortic arch with a severe in-between narrowing, external carotid arteries were enlarged and a retropharyngeal aneurysm was present in the right carotid artery. Surgical treatment of the coarctation was successfully done. Postoperative recovery was good. At clinical examination, there was no hypertension, femoral and upper limbs pulses were present and symmetric. A radiological control 5 years later showed a permeable Dacron tube and a regression of the aneurysm.

Conclusion: Aortic arch anomalies have called the attention of several authors especially with advancements of endovascular interventions and complex surgical procedures. Their knowledge is of crucial importance before any interventional and surgical procedures in thorax and neck

Keywords:

Avian arch

Aortic arch anomaly

Case report

Coarctation

Address: Ahmed Sghaier, MD, Cardiology Department, Abderrahman Mami's hospital – Ariana, Tunisia, e-mail: sghahmed991@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.061

Background

Commonly, the aortic arch is left-sided and has three branches. Variations of the aortic arch and its branches appear in a large number of possible combinations with various frequencies.

Mid-aortic arch coarctation is rare,¹ and represents 2.5–3.5% of all aortic coarctations.² Anomalies of the arch vessels associated with coarctation are unusual.³

Avian arch is a two-branch arch with common origin of bilateral common carotids and common origin of bi-lateral subclavian arteries.⁴ It seems to be exceptional in humans with a prevalence rate of 0.16 to 1%.⁵

Although these two anomalies are well identified in isolation, their association seems very rare.

We present a case describing an unusual aortic branching pattern with an associating avian arch (common bi-carotid trunk and common bi-subclavian trunk) to mid-arch narrowing of the aorta between the two common trunks.

Case presentation

A 50-year-old patient presented to our Cardiology Department with complaints of dizziness and on-exertion fatigue of the upper limbs evolving for 6 months with a recent progressive aggravation without chest pain, nor syncope.

Medical history revealed no hypertension and no diabetes mellitus.

Clinical examination showed a low blood pressure (90/40 mmHg) symmetrical in both arms, no heart murmur, but marked pulsation of the carotids with a bilateral carotid murmur and a left latero-cervical mass. Radial pulses were weak and femoral pulses were absent on both sides.

Electrocardiogram showed a sinus rhythm and a left atrial and ventricular hypertrophy. At chest X-ray there was no cardiomegaly and no notching of the ribs.

2-dimensional echocardiography showed moderately left atrial dilatation, ventricular hypertrophy with septal hypokinesia, and an ejection fraction of 50%. The pulsed-wave Doppler in the suprasternal notch found a gradient of 30 mmHg.

Doppler ultrasound of supra-aortic trunks showed bi-lateral subclavian steal (BSS) phenomenon. Computed tomography angiography of the aorta, supra-aortic trunks and brain vessels showed a two-branch aortic arch with a severe in-between narrowing (Fig. 1). The pre-stenotic branch was a bi-carotid trunk and the post-stenotic was a bi-subclavian trunk.

External carotid arteries were enlarged and a retropharyngeal aneurysm was present in the right carotid artery (Fig. 2 panel A: RPA). Vertebral arteries were dilated and there was a well-developed cervical collateral circulation (Fig. 2 panel B: Arrow).

Coronary computed tomography was normal.

We indicated surgical treatment of the coarctation. The usual technique was used. A median sternotomy and pericardial incision were performed under general anesthesia with cannulation of the right femoral artery, left primitive carotid artery, right primitive carotid artery,



Fig. 1 – Aortic CT-scan – volume rendering and multiplanar reconstructions: Severe mid-arch narrowing (arrow) with a prestenotic bi-carotid trunk and a post-stenotic bi-subclavian trunk.

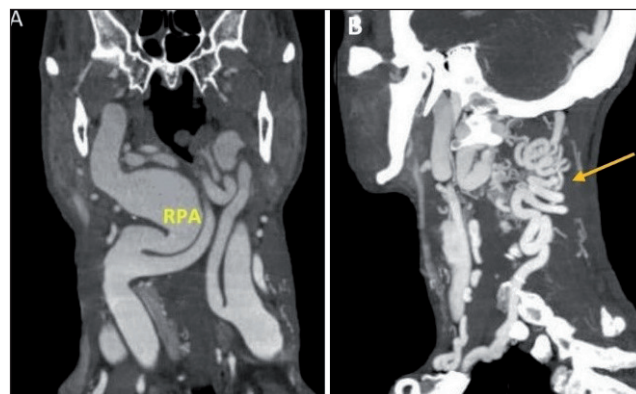


Fig. 2 – (A) Coronal reconstruction showing the enlargement of external carotid arteries and the retropharyngeal aneurysm (RPA). Panel (B) shows the well-developed cervical collateral circulation (arrow).



Fig. 3 – CT-angiography: Volume rendering reconstruction showing the permeable Dacron tube and the stenosis at the origin of the right subclavian artery (arrow).

and right atrium. The constricted aortic segment was resected and bypassed by inserting a Dacron tube (n°20). The procedure was difficult because the aortic wall was very thin and fragile adjacent to the coarctation. End-to-end anastomosis was done by two layers and reinforcement with a Teflon strip was performed.



Fig. 4 – Angio-MRI: Coronal reconstruction showing no retropharyngeal aneurysm (*).

Postoperative recovery was good. At clinical examination, there was no hypertension, femoral and upper limbs pulses were present and symmetric.

CT-angiography and magnetic resonance imaging of the aorta and supra-aortic trunks, 5 years later, showed a permeable Dacron tube, a stenosis at the origin of the right subclavian artery (Fig. 3), an occlusion of the left vertebral artery, and a complete disappearance of the aneurysm with a decrease of the collateral circulation (Fig. 4). These anomalies were respected as they didn't cause any symptoms. Close clinical and radiological surveillance was advised.

Discussion

Classically, aortic arch gives off three branches: brachiocephalic trunk, left common carotid artery and left subclavian artery. This classical pattern was reported to occur in 74.0% to 89.4% of cases in radiological series.⁶⁻⁸

Many variations in the branching pattern of the aortic arch may occur. Classifications take into consideration the aortic arch (interrupted, right sided, left sided, double aortic arch, or cervical aortic arch) and the order or pattern of branching of the great vessels.⁹

The incidence of aortic arch anomalies varies between authors (2.6–35.1%).¹⁰ They are noted in 1–10/1,000 live births and account for 15–20 % of all congenital heart diseases.¹¹

The present case report describes an unusual constellation associating an avian aortic arch with a mid-arch narrowing between the two common trunks.

Aortic coarctation accounts for 5–8% of all congenital heart defects.¹² It is a narrowing of the aorta most commonly found just distal to the origin of the left subclavian artery. Mid-aortic arch coarctation is rare,¹ and represents 2.5–3.5% of all aortic coarctations according to medical and surgical series.² Anomalies of the arch vessels associated with coarctation are unusual.³ Reinshagen et al. observed a higher prevalence of bi-carotid trunk in patients with aortic coarctation (17.8% vs 14.8%). However, they could not prove a significant association between bi-carotid trunk and aortic coarctation.¹³

Avian arch is a two-branch arch.⁴ It seems to be exceptional in humans with a prevalence rate of 0.16–1%.⁵

Although the two components of this specific constellation (Avian arch + mid-arch coarctation) are well identified in isolation, their association seems very rare.

Clinical presentation of aortic arch anomalies is highly variable. Many patients remain asymptomatic throughout life and these variations are discovered incidentally.¹⁴ Symptomatic forms generally result from compression of surrounding mediastinal structures by vascular ring.¹¹ Furthermore, the anomalous origins of the large aortic arch vessels can lead to changes in cerebral hemodynamics and cause cerebral abnormalities.¹⁵

In our case, symptoms were essentially consecutive to the alteration of normal blood flow resulting in a bilateral subclavian steal (BSS). BSS is a rare condition usually due to reversal of vertebral blood flow in the setting of proximal subclavian or innominate artery severe stenosis or occlusion. Most patients with subclavian steal are asymptomatic. In symptomatic cases, patients present with arm ischemia symptoms including exertional pain and weakness.¹⁶ Symptoms of vertebrobasilar ischemia of brainstem such as dizziness, vertigo, and syncope can also occur.¹⁷ Our patient presented with both arm ischemia signs (exertional pain and weakness) and vertebrobasilar ischemia signs (dizziness).

Avian arch variation is often asymptomatic,¹⁷ but in this specific case, the particular configuration has probably influenced the clinical expression of the coarctation. Our patient had neither collateral circulation nor hypertension. The origin of the subclavian arteries distally to the coarctation may probably explain this, and explain the absence of discernible differences in pulse pressure between right and left arm.

No specific treatment is needed for avian arch,⁴ but in this case, surgical correction of the coarctation was clearly indicated. Mid-arch coarctation presents difficulties in the conduct of surgical repair.¹ In addition, in the present case, a special attention had to be granted to the presence of a bi-carotid trunk as it can lead to some serious neurologic complications during the surgical procedure.

Conclusion

Aortic arch anomalies have called the attention of several authors especially with advancements of endovascular interventions and complex surgical procedures. Their knowledge is of crucial importance.

We have reported here an interesting case of an extremely rare association of an avian aortic arch and a mid-arch coarctation.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

No funding was received.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Authors' contributions

All authors have contributed equally to the work. [HK] and [MA] took care of the patient and contributed to the material preparation. [EB] and [AS] wrote the first draft of the manuscript and contributed the material preparation as well. [IK], [SM] and [SK] revised the manuscript and suggested some correction along the way.

All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Katsumata T, Westaby S. Operation of mid-arch coarctation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1386–1390.
2. Winer HE, Kronzon I, Glassman E, Cunningham JN Jr, Madayag M. Pseudocoarctation and mid-arch aortic coarctation. *Chest* 1977;72:519–521.
3. Ellis FH Jr, Clagett OT. Coarctation of the Aorta Proximal to the Left Subclavian Artery: Experience with Six Surgical Cases. *Ann Surg* 1957;146:145–151.
4. Ergun O, Tatar IG, Durmaz HA, et al. A case of a rare aortic arch variation: the avian form. *JBR-BTR* 2014;97:349–350.
5. Rueda-Medina I, García-Ruiz R, Del Saz-Saucedo P, Turpín-Fenoll L. Common origin of carotid and subclavian arteries as an exceptional anatomical variant of the aortic arch. *Neurología* 2011;26:244–255.
6. Jakanani GC, Adair W. Frequency of variations in aortic arch anatomy depicted on multidetector CT. *Clin Radiol* 2010;65:481–487.
7. Natsis KI, Tsitouridis IA, Didagelos MV, et al. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch in 633 angiographies: clinical significance and literature review. *Surg Radiol Anat* 2009;31:319–323.
8. Boyaci N, Dokumaci DS, Karakas E. Multidetector computed tomography evaluation of aortic arch and branching variants. *Türk Gogus Kalp Dama* 2015;23:51–57.
9. Stojanovska J, Cascade PN, Chong S, et al. Embryology and imaging review of aortic arch anomalies. *J Thorac Imaging* 2012;27:73–84.
10. Karacan A, Türkvtan A, Karacan K. Anatomical variations of aortic arch branching: evaluation with computed tomographic angiography. *Cardiol Young* 2013;22:1–9.
11. DeRoo S, Dillman JR, Cascade P, et al. Aortic Arch Anomalies. In: Saremi F (ed.) *Cardiac CT and MR for Adult Congenital Heart Disease*. Springer: New York, NY, 2014.
12. Tsikrikas S, Charalampous C, Letsas KP. A case of severe asymptomatic aortic coarctation in an adult female. *Case Rep Cardiol* 2011;2011:535463.
13. Reinshagen L, Vodiskar J, Mühler E, et al. Bicarotid Trunk: How Much Is “Not Uncommon”? *Ann Thorac Surg* 2014;97:945–949.
14. Türkvtan A, Büyükbayraktar FG, Ölçer T, Cumhuri T. Congenital Anomalies of the Aortic Arch: Evaluation with the Use of Multidetector Computed Tomography. *Korean J Radiol* 2009;10:176–184.
15. Lemke AJ, Benndorf G, Liebig T, Feli R. Anomalous origin of the right vertebral artery: review of the literature and case report of right vertebral artery origin distal to the left subclavian artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1318–1321.
16. Amini R, Gornik HL, Gilbert L, et al. Bilateral Subclavian Steal Syndrome. *Case Rep Cardiol* 2011;2011:146267.
17. Lord RS, Adar R, Stein RL. Contribution of the circle of Willis to the subclavian steal syndrome. *Circulation* 1969;40:871–878.

Splenic rupture secondary to ruptured abdominal aortic aneurysm

Serdar Badem, Ali Onder Kilic

Cardiovascular Surgery Clinic, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Submitted: 8. 5. 2021

Revised: 25. 11. 2021

Accepted: 28. 11. 2021

Available online: 15. 6. 2022

Klíčová slova:

EVAR

Ruptura aneurysmatu břišní aorty

Ruptura sleziny

Keywords:

Abdominal aortic aneurysm rupture

EVAR

Splenic rupture

SOUHRN

Rupturu aneurysmatu břišní aorty je nutno rychle diagnostikovat a co nejdříve zahájit její léčbu; v opačném případě je toto postižení spojeno s vysokou mortalitou. U pacientů s rupturou aneurysmatu břišní aorty je třeba zkontrolovat stav orgánů v oblasti břicha a rozhodnout o vhodném léčebném postupu. V této kazuistice popisujeme pacienta s časnou rupturou sleziny, u něhož byla pro rupturu aneurysmatu břišní aorty provedena endovaskulární náhrada aorty (endovascular aortic replacement, EVAR).

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) rupture requires rapid diagnosis and treatment and has a high mortality rate without treatment. In patients with abdominal aortic aneurysm rupture, the conditions of the abdominal organs should be evaluated and the treatment approach should be determined accordingly. In this report, we present our patient with early splenic rupture who underwent endovascular aortic replacement (EVAR) due to ruptured AAA.

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a progressive disease that is more common in older ages. Hypertension, advanced age, smoking, and genetic predisposition are generally defined as risk factors in patients. It is most common at the age of 65 and over. It occurs three times more often in men than women.^{1–4}

When left untreated, the size of the aneurysm grows progressively and results in fatal rupture. The risk of aneurysm rupture has been shown to be proportional to aneurysm size, with aneurysms measuring less than 5.4 cm having an annual rupture rate of approximately 1%, whereas those greater than 7.0 cm in diameter have an annual rupture rate of 32.5%.⁵ The treatment of abdominal aortic aneurysm is performed either as conventional surgery or EVAR.

In the case of AAA rupture, the abdominal organs should be examined and the treatment strategy should be determined according to the situation. In this report, we present the patient with early splenic rupture who underwent endovascular aortic replacement (EVAR) due to ruptured AAA.

Case report

A 69-year-old male patient presented to the emergency department with a sudden onset of abdominal pain and weakness. In the examination, his general condition was poor, his blood pressure was 70/40 mmHg and his heart rate was 124/minute. A pulsatile mass with no murmur was detected in the abdomen. Peripheral pulses were weakly palpable. Computed tomography (CT) revealed a 7.5 cm diameter ruptured abdominal aortic aneurysm in the infrarenal segment and 15 × 8.5 cm hematoma in the left retroperitoneal area (Figs 1, 2). The patient was taken to the angiography unit and EVAR was performed (Fig. 3). On the first postoperative day, the patient underwent abdominal CT again due to the development of defense and rebound in the abdomen and a decrease in hemoglobin level. CT showed no contrast leakage in the abdominal aorta and stent graft. However, there was a rupture in the splenic capsule and hematoma around it (Figs 4–6). The patient was consulted with the general surgery clinic. Splenectomy was performed with a median laparotomy. Retroperitoneal hematoma was cleared. On the postoperative 20th day, multiorgan failure developed due to septic shock and the patient died.

Address: Dr. Serdar Badem, Bademli, 8. Sk. 28/1, 16960 Mudanya/Bursa, Turkey, e-mail: serdarbadem@hotmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.136

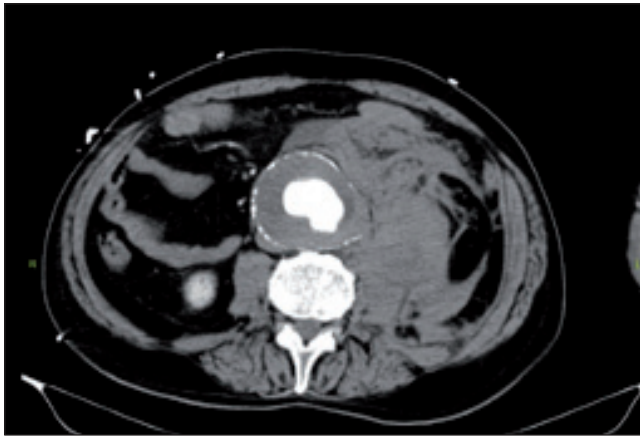


Fig. 1 – Preoperative computed tomography (CT) revealing a 7.5 cm diameter ruptured abdominal aortic aneurysm in the infrarenal segment and 15 × 8.5 cm hematoma in the left retroperitoneal area.

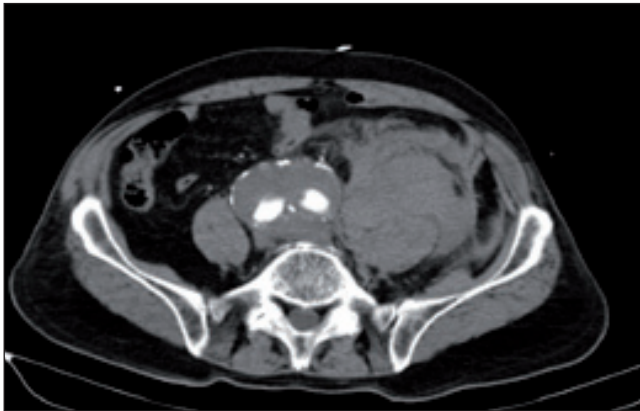


Fig. 2 – Preoperative computed tomography (CT) revealing a 7.5 cm diameter ruptured abdominal aortic aneurysm in the infrarenal segment and 15 × 8.5 cm hematoma in the left retroperitoneal area.



Fig. 3 – Intraoperative image.

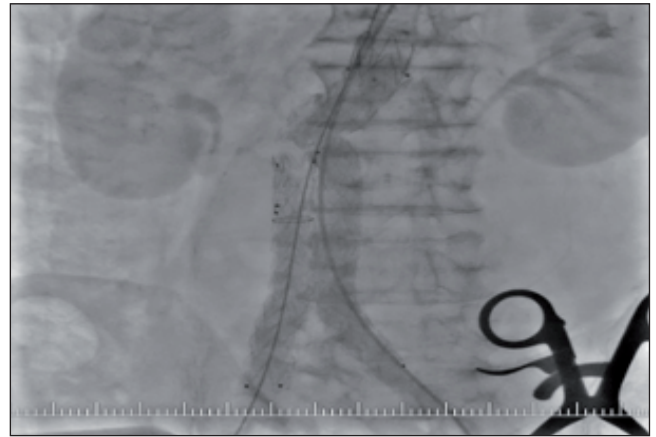


Fig. 4 – Intraoperative image of EVAR.

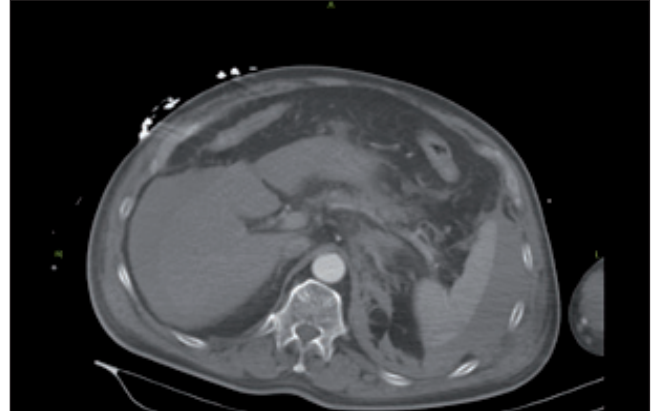


Fig. 5 – Postoperative computed tomography (CT) revealing rupture in the splenic capsule and hematoma around it.

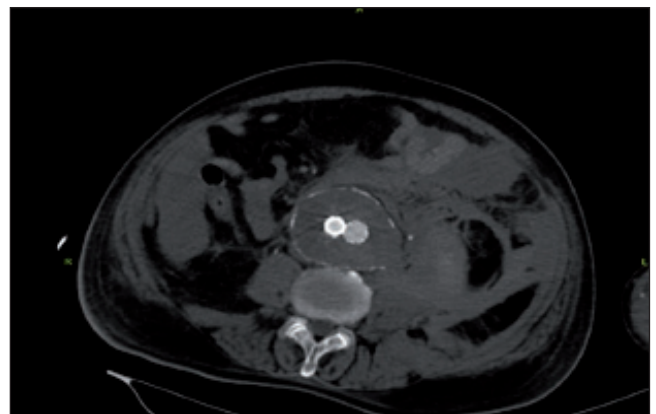


Fig. 6 – Postoperative computed tomography (CT) revealing rupture in the splenic capsule and hematoma around it.

Discussion

Abdominal aortic aneurysm may be treated with open surgery or EVAR. Conventional surgery is the procedure of removing the aneurysmatic segment and placing a syn-

thetic graft in its place. The patient is faced with serious morbidity and mortality due to reasons such as major surgery by opening the abdomen, ischemia-reperfusion injury due to aortic clamping time, blood transfusion, and infection.^{6,7}

EVAR is the process of placing a stent in the aneurysm using a delivery mechanism through the femoral artery in the angiography unit. EVAR was first applied by Parodi in 1991 and is now being performed in many vascular centers.⁶ Some studies showing that postoperative morbidity and mortality rates decrease in the early period with the EVAR method, have been published rapidly.⁷

In a cochrane study, EVAR was shown to reduce early mortality rates compared to open repair, but long-term outcomes were not different with open surgery.⁸ The EVAR method is successfully performed in suitable patients with rupture.^{9,10}

AAA case with rupture is expected to become hemodynamically stable in the early period after repair by surgical or EVAR method. Despite all interventions, it is generally thought that rupture continues in hemodynamic instability. In our patient, hemoglobin level remained low in the early period despite blood transfusions. Although the fluid support and high dose inotropic agents treatment, hypotension and tachycardia persisted. It was thought that the rupture was continuing in the retroperitoneal region and control CT was performed. CT showed no leakage in the abdominal aorta and stent. Splenic rupture and extensive hematoma in the retroperitoneal area were detected. The patient urgently underwent splenectomy via laparotomy.

In cases of AAA with rupture, the condition of the abdominal and retroperitoneal organs should be evaluated using clinical or imaging systems. The addition of another pathology to ruptured AAA, which has high mortality rates, may increase the mortality rate. In this case, we observed that the increase in the amount of hematoma in the retroperitoneal area was caused by a rupture in the capsule of the spleen.

We believe that a vascular surgeon approaching a ruptured AAA case should keep this rare pathology in mind and adjust the surgical strategy accordingly.

Conflict of interest

None.

References

1. Wilmink AB, Pleumeekers HJ, Hoes AW. The infrarenal aortic diameter in relation to age: only part of the population in older age groups shows an increase. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:431–437.
2. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995;82:1066–1070.
3. Vlijmen-van Keulen CJ, Pals G, Rauwerda JA. Familial abdominal aortic aneurysm: a systematic review of a genetic background. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:105–116.
4. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000;87:195–200.
5. Gorham TJ, Taylor J, Raptis S. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2004;91:815–827.
6. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491–499.
7. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al. EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30 day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843–848.
8. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 23;(1):CD004178.
9. Peppelenbosch N, Yilmaz N, Marrewijk C, et al. Emergency treatment of acute symptomatic or ruptured abdominal aortic aneurysm. Outcome of a prospective intent-to-treat by EVAR protocol. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:303–310.
10. Badger S, Forster R, Blair PH, et al. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD005261.

PRO SRDCE JAKO ZE ŽELEZA

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

FERINJECT®

(CARBOXYMALTOSE 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)

Název přípravku: Ferinject 50 mg železa/ml injekční/infuze roztok **Kvantitativní a kvalitativní složení:** jeden ml roztoku obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 50 mg železa. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 500 mg železa. **Terapeutické indikace:** Ferinject je indikován k léčbě deficitu železa, pokud: - jsou perorální přípravky neúčinné - nemožno být perorální přípravky použity - 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 hypersensitivní reakce během každého podání přípravku Ferinject a následně po něm. Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí nežádoucích účinků 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 dávek 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); -1000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject). Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1000 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 erythropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutné pokračovat v doplnění železa, je nutné potřeby železa znovu spočítat pomocí tabulky v SmPC. **Způsob podání:** přípravku Ferinject musí být podáván pouze intravenózní cestou: injekcí, nebo infúzí, nebo během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru. Ferinject nesmí být podán subkutánně nebo intramuskulárně. **Intravenózní injekce:** lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěného roztoku. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1000 mg železa. Rychlostí podávání viz SmPC. **Intravenózní infuze:** Přípravek Ferinject lze podávat intravenózní infúzí. V takovém případě musí být zředěn. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1000 mg železa. Pro infuze je přípravek Ferinject nutné fedit pouze sterilním 0,9% (m/v) roztokem chloridu sodného (viz SmPC). **Poznámka:** Kvůli stabilitě neředěte přípravek Ferinject na nižší koncentrace než 2 mg železa/ml (nezahrnuje 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 komplexem železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinou 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 komplexem železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo zářetých (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 vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatémie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienti je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají zhoršující se únavu s bolestmi svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatémie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatémie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železným komplexem karboxymaltózy. **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 předávkování železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivě 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:** přípravku Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku v jednom ml neředěného roztoku, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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:** **Lehotenství:** 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 převládá 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 placentární 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 zvířatům 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, hypofosfatémie, bolest hlavy, zrudnutí, závrat a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně často nebo vzácně. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktoidní/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/100$): hypofosfatémie, 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, únava, bolest na hrudi, periferní edém, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gama-glyutamyltransferázy a laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): anafylaktoidní/anafylaktická reakce, úzkost, flebitida, synkopa, presynkopa, bronchospasmus, nadýmání, angioedém, bledost, vzdálená změna zbarvení kůže, malátnost, chřipce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dní). Není známo: ztráta vědomí, Kounisův syndrom, edém obličej, 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, Francie. **Registrační číslo:** 12/747/07-C. **Datum revize:** 11/2021. **URČENO PRO DOPORUČENÍ V REKLAZACI:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným Souhrnným údajem 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 musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasi-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.
- Drozdz 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



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

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All

Aplikace ukazatelů hemokoncentrace a odhadu plazmatického objemu při hodnocení stupně kongesce u pacientky se srdečním selháním

(Application of hemoconcentration and plasma volume estimation indicators in the evaluation of the degree of congestion in a patient with heart failure)

Tereza Šťastná

Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 2. 10. 2021

Přijat: 10. 11. 2021

Dostupný online: 13. 6. 2022

Klíčová slova:

Duarteho rovnice

Hakimova rovnice

Kaplanova rovnice

Odhad plazmatického objemu

Srdeční selhání

Straussova rovnice

Ukazatele hemokoncentrace

Keywords:

Duarte equation

Hakim equation

Heart failure

Hemoconcentration indicators

Kaplan equation

Plasma volume estimation

Strauss equation

SOUHRN

Objemové přetížení zůstává klíčovým problémem v léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním a má významné prognostické důsledky. Monitorace diuretické léčby pomocí ukazatelů hemokoncentrace a odhadu plazmatického objemu nám může pomoci zvýšit v kontextu klinického stavu pacienta efektivitu léčby a zlepšit titraci dávek léků. V článku bychom rádi představili 75letou pacientku se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí, u níž jsme použili několik jednoduchých rovnic k odhadu plazmatického objemu a jeho změn.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Volume overload is still one of the most important problems associated with chronic heart failure and it is a significant prognostic factor. Monitoring of diuretic therapy by using hemoconcentration indicators and plasma volume estimation can help us increase the effectiveness of a treatment and improve drug dose titration in the context of the patient's clinical condition. In this article we would like to present a 75-year-old patient with heart failure with a preserved ejection fraction and demonstrate on her example how to use a few simple equations to estimate plasma volume and its changes.

Úvod

Jedním z hlavních terapeutických cílů v léčbě srdečního selhání je snížení objemového přetížení s klinickou kongescí a optimalizace množství tekutin v těle. Po podání diuretik dochází ke snížení intravaskulárního objemu, k tzv. hemokoncentraci. Tu můžeme monitorovat pomocí vhodných ukazatelů, jako je celková bílkovina, albumin, hemoglobin nebo hematokrit. Pomocí nich je pak možné odhadnout plazmatický objem a sledovat jeho změny v čase. Dle

¹ až jedna čtvrtina pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání je znovu přijata do 30 dnů, pravděpodobně v souvislosti s nedostatečnou dekonkescí. Hemokoncentrace je na jednu stranu spojena s rizikem zhoršení funkce ledvin, přesto však vede ke snížení pohospitalizační mortality a rizika rehospitalizace.² Plazmatický objem při propuštění se dle ³ ukázal jako nezávislý prediktor úmrtí (srdeční selhání a náhlá smrt). Níže použité rovnice umožňují v kontextu klinického stavu pacienta přesněji odhadnout efektivitu léčby a zlepšit její titraci.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tereza Šťastná, Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 00 Praha 5, e-mail: Tereza.Stastna@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.125

Prezentace případu

Pěťasedmdesátiletá pacientka se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory (EF LK 60 %) k nám přišla v dubnu 2021 s námahovou dušností při malé zátěži NYHA III, byl naměřen tlak v zaklínění (PCWP) 17 mm Hg, centrální žilní tlak (CVP) 7 mm Hg. Tehdy již užívala vysokou dávku diuretik, a to furosemid 250 mg 1-1/2-0, spironolacton 100 mg 1-0-0 a hydrochlorothiazid 25 mg ½ tbl. obden. V laboratorních výsledcích byla mírná anémie, normální hodnota celkové bílkoviny, mírná elevace kreatininu a hyponatremie. Navýšili jsme hydrochlorothiazid na 25 mg denně. Při kontrole v ambulanci koncem května 2021 pacientka udávala zlepšení tolerance zátěže, námahová dušnost již byla jen při větší zátěži NYHA II. Kontrolní laboratorní vyšetření ukázalo zvýšení hodnoty hemoglobinu a zvýšení hematokritu, vyšší byla i celková bílkovina, došlo ke snížení hodnoty kreatininu, hyponatremie se výrazněji nezměnila.

Léčba a výsledné ukazatele

K výpočtu změn objemu plazmy před terapií a po terapii jsme použili Strausovu rovnici, pro kterou stačí znát hodnoty hemoglobinu a hematokritu. Dle studie EPHEUS u pacientů s akutním srdečním selháním po infarktu myokardu měla v jednom měsíci větší prediktivní hodnotu okamžitá hodnota odhadnutého plazmatického objemu (estimated plasma volume status, ePVS), k jejímu výpočtu jsme použili Duarteho rovnici. K odhadu plazmatického objemu v litrech jsme dále použili rovnici Kaplanovu, pro odhad v mililitrech rovnici Hakimovu. V těchto dvou rovnicích se do výpočtu zahrnuje také hmotnost pacienta. Z rozdílu odhadnutého plazmatického objemu při dimisi a při příjmu vyděleného plazmatickým objemem při příjmu a vynásobeným 100 pak dostaneme procento změn plazmatického objemu během hospitalizace.

Strausova rovnice: % změny objemu plazmy = $100 \times [\text{hemoglobin (před)}/\text{hemoglobin(po)}] \times [1 - \text{hematokrit (po)}/1 - \text{hematokrit (před)}] - 100$

Po dosažení: % změna objemu plazmy = $100 \times [10,5/12,8] \times [(1 - 0,36)/(1 - 0,31)] - 100 = 23,74 \%$

Duarteho rovnice:

$\text{ePVS} = [(1 - \text{hematokrit})] / [\text{hemoglobin (g/dl)}] \times 100$

Po dosažení:

1. $\text{ePVS (4/2021)} = [(1 - 0,31)] / [10,5 \text{ (g/dl)}] \times 100 = 6,57$

2. $\text{ePVS (5/2021)} = [(1 - 0,359)] / [12,8 \text{ (g/dl)}] \times 100 = 5,00$

Kaplanova rovnice:

$\text{ePV (L)} = (0,065 \times \text{BW (kg)}) \times (1 - \text{Hct})$

Po dosažení:

1. $\text{ePV (L, 4/2021)} = (0,065 \times 106) \times (1 - 0,31) = 4,751$

2. $\text{ePV (L, 5/2021)} = (0,065 \times 104) \times (1 - 0,359) = 4,331$

Hakimova rovnice:

$\text{ePV (mL)} = (1 - \text{Hct}) \times [a + (b \times \text{BW (kg)})]$

$a = 1\,530 \text{ (m)}, 864 \text{ (ž)} \quad b = 41 \text{ (m)}, 47,9 \text{ (ž)}$

Po dosažení:

1. $\text{ePV (ml, 4/2021)} = (1 - 0,31) \times [864 + (47,9 \times 106)] = 4\,099 \text{ ml}$

2. $\text{ePV (ml, 5/2021)} = (1 - 0,359) \times [864 + (47,9 \times 104)] = 3\,747 \text{ ml}$

Odhad ΔPV během akutní dekompenzace CHF:

$\%\Delta\text{PV} = [(\text{ePV(při dimisi)} - \text{ePV (při příjetí)})/\text{ePV(při příjetí)}] \times 100 \text{ (%)}$

(při příjetí)/ePV(při příjetí) $\times 100 \text{ (%)}$

Po dosažení (dle výpočtů z výše uvedených rovnic):

$\%\Delta\text{PV} = (5 - 6,57/5) \times 100 = -31,4 \%$

$\%\Delta\text{PV} = (4,33 - 4,75/4,33) \times 100 = -9,69 \%$

$\%\Delta\text{PV} = (3\,747 - 4\,099 / 3\,747) \times 100 = -9,39 \%$

Diskuse

Asi 70 % pacientů s chronickým srdečním selháním trpí zároveň poruchou renálních funkcí.⁴ Ve studii CHARM se ukázalo, že výskyt renální dysfunkce je podobný u srdečního selhání s redukovanou EF LK jako u srdečního selhání se zachovanou EF LK.⁵ Dle ⁶ koreluje Duarteho rovnice s tíží kardiální dekompenzace nezávisle na re-

Tabulka 1 – Kazuistika – hodnocení ePVS v praxi

Parametr/datum	6. 4. 2021	27. 5. 2021	Jednotky
Hemoglobin	105	128	g/l
Hematokrit	0,310	0,359	–
Celková bílkovina	75,90	82,0	g/l
Urea	19,70	17,90	mmol/l
Kreatinin	113	108	μmol/l
eGFR (CKD-EPI)	0,68	0,73	ml/s/1,73 m ²
Bilirubin	10,9	12,7	μmol/l
Natrium	128	127	mmol/l
GGT	0,75	0,84	μkat/l
ALP	1,51	1,53	μkat/l

ALP – alkalická fosfatáza; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GGT – γ-glutamyltransferáza.

nálních funkcích. U pacientů s renální insuficiencí je obvykle potřeba vyšších dávek diuretik k dosažení dostatečného efektu, zároveň vysoké dávky diuretik mohou dále k progresi renální insuficience přispívat.⁷ U naší pacientky byla nutná vysoká dávka diuretik v trojkombinaci, nicméně po navýšení léčby došlo k mírnému zlepšení renálních funkcí. To si vysvětlujeme jako efekt snížení žilní kongesce, a tedy zlepšení perfuze ledvin.

U pacientky došlo po navýšení diuretické léčby k výraznému zlepšení klinického stavu v korelaci se vzestupem ukazatelů hemokoncentrace, jako je hemoglobin, hematokrit a celková bílkovina. Naopak mírně poklesl kreatinin a zvýšila se glomerulární filtrace. Již vstupně přítomná hyponatremie se při kontrole dále neprohlobila, hyponatremie u této nemocné je chronická a vyžaduje trvalou suplementaci NaCl. Viz tabulku 1.

Hyponatremie je u pacientů s chronickým srdečním selháním způsobena především zvýšenou aktivitou antidiuretického hormonu,⁸ který zvyšuje reabsorpci vody ve sběrných kanálcích ledvin, zvyšuje plazmatický objem a vede k diluční hyponatremii. Podíl může mít i diuretická léčba, která vede ke ztrátám sodíku močí. V našem případě se jedná o depleční hyponatremii následkem vysoké dávky diuretik, které jsou nutné ke kontrole symptomů a dosažení euvolemie.

Z výše uvedených rovnic vyplývá, že po navýšení diuretické léčby došlo k poklesu odhadovaného plazmatického objemu. Výsledky výpočtu dle jednotlivých rovnic se různí jak v absolutních hodnotách odhadu aktuálního plazmatického objemu, tak ve výpočtu jeho procentuálních změn po léčbě. Nejvyšší odhad plazmatického objemu nastínila rovnice Duarteho, nejnižší rovnice Hakimova, rovněž procentuální změna plazmatického objemu po léčbě nám vyšla z rovnice Duarteho a nejnižší z Hakimovy. Výpočty jsou hrubým odhadem, nelze vyvozovat závěr z jedné vypočítané hodnoty. Význam však může mít sledování trendu vývoje během následných kontrol v ambulanci, kdy nám nárůst odhadnutého plazmatického objemu může v kontextu klinického stavu pacienta pomoci včas odhalit počínající kardiální dekompenzaci.

Závěr

Na příkladu pacientky se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí jsme ukázali použití rovnic k odhadu plazmatického objemu, které mohou přispět k přesnější titraci dávky diuretik. Vysoké dávky diuretik mají řadu obávaných nežádoucích účinků, jako je minerálová dysbalance nebo zhoršení funkce ledvin. V klinické praxi je často obtížné odlišit, jestli zhoršení funkce ledvin a hyponatremie jsou způsobeny účinkem diuretik nebo zhoršením srdečního selhání. Odhad plazmatického objemu a jeho změna v průběhu terapie se ukazuje být užitečným nástrojem při monitoraci efektu léčby pacientů se srdečním selháním.

Literatura

1. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med* 2014;127:1154–1159.
2. Testani JM, Brisco MA, Chen J, et al. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:516–524.
3. Kawai T, Nakatani D, Yamada T, et al. Role of diuretics on long-term mortality may differ in volume status in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2020;41(Suppl. 2). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.1598
4. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987–1996.
5. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer J, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–678.
6. Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, et al. Prognostic impact of plasma volume estimated from hemoglobin and hematocrit in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1392–1401.
7. Ahmed A, Young JB, Love TE, et al. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:246–253.
8. Oren RM. Hyponatremia in Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005;95:2–7.

Dálkově řízená kardiovaskulární rehabilitace u pacienta po koronární intervenci v období pandemie covidu-19 – kazuistika

(Home-based remote cardiovascular rehabilitation in a patient after coronary intervention during COVID-19 pandemic – a case study)

Jitka Mináriková^a, Marián Felšóci^b

^a Rehabilitační oddělení, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 5. 8. 2021

Přepřacován: 4. 10. 2021

Přijat: 5. 10. 2021

Dostupný online: 13. 6. 2022

Klíčová slova:

COVID-19

Kardiovaskulární rehabilitace

Koronární intervence

Telemonitoring

Keywords:

Cardiac rehabilitation

Coronary Intervention

COVID-19

Telemonitoring

SOUHRN

Kardiovaskulární rehabilitace (KR) poskytuje multidisciplinární management v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. V roce 2020 bylo hlavním zájmem udržení veřejného zdraví během pandemie covidu-19 a neexistovala jasná doporučení, jak postupovat při KR II. fáze. V této kazuistice popisujeme průběh alternativní KR formou vzdáleně vedené telerehabilitace. Sledovaný pacient byl 12 týdnů monitorován na dálku s následnou roční observací. Byly vyhodnoceny časové řady se srovnáním kardiorespirační zdatnosti a tělesného složení. Výsledky vzdáleně vedené KR a dlouhodobé observace vedly k očekávanému významnému zlepšení kardiorespirační zdatnosti o 12,7 %. Naše kazuistika naznačuje, jak poskytovat alternativní KR v situaci, kdy nejsou k dispozici přesné zátěžové testy a přímý dohled.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Cardiac rehabilitation (CR) provides multidisciplinary management in the secondary prevention of cardiovascular disease. In 2020, the public health during the COVID-19 pandemic was a primary concern, and there were no clear recommendations on how to practice phase II CR. This case report has described the implementation of alternative CR in remotely guided telerehabilitation. The patient was monitored remotely for 12 weeks, followed by a one-year follow-up. Time series were evaluated with a comparison of cardiorespiratory fitness and body composition. The remotely guided CR and long-term observation results led to an expected significant improvement in cardiorespiratory fitness of 12.7%. Our case study indicates how to provide alternative CR when exercise stress testing and direct supervision are not available.

Úvod

Kardiovaskulární rehabilitace (KR) je komplexní program, a to včetně pohybového cvičení předepsaného lékařem, instruktáže a edukace o kardiovaskulárních rizikových faktorech a psychosociální podpoře.¹ KR poskytuje multidisciplinární management pro zlepšení kardiovaskulární prognózy, zvýšení aerobní zdatnosti a kvality života u kardiologických pacientů.² Nicméně využití programů KR zůstává celosvětově nízké, v průměru kolem 10–20 %.³ Jedním z cílů Evropské kardiologické společnosti je zlepšit

využití KR.⁴ K dosažení tohoto cíle je proto potřeba úspěšně odstranit překážky účasti (např. přístup), což může pozitivně ovlivnit poskytování alternativních modelů KR.⁵

KR v domácím prostředí pacienta se vzdáleným telemetrickým a telekomunikačním vedením (kardiovaskulární telerehabilitace) představuje alternativní model, který může zvýšit celkové využití.⁶ V programu kardiovaskulární telerehabilitace pacient cvičí ve vlastním prostředí pomocí pohybové aktivity, která mu vyhovuje (chůze, jízda na kole, nordic walking), a současně komunikuje s klinickým specialistou pomocí telefonu nebo videa.⁷ Rozvoj infor-

mačně komunikačních technologií a nositelných senzorů umožnil dostupnost a využití telemedicíny v jiných oblastech zdravotní péče, jako je KR.

V předkládané kazuistice popisujeme pacienta, který se účastnil programu II fáze KR formou vzdáleně vedené telerehabilitace v období pandemie covidu-19, a diskutujeme technologické možnosti a postupy.

Kazuistika

U šedesátiletého inženýra byl diagnostikován akutní infarkt myokardu a podstoupil koronární intervenci v červnu 2020. Koronární angioplastika odhalila úplnou okluzi ramus coronaria dextra, která byla ošetřena tromboaspirací a implantováním intrakoronárního stentu. Pacient absolvoval pětidenní hospitalizaci, kde byla provedena standardní KR I. fáze. Dále byla u pacienta zavedena farmakologická léčba podle doporučení a vyhodnocen rizikový profil. Ejekční frakce levé komory srdeční pacienta byla před propuštěním podle ultrazvuku srdce 45 %. Index tělesné hmotnosti (BMI) pacienta byl 28,2 kg/m² a nově byla také diagnostikována dyslipidemie. Před propuštěním byl pacient doporučen do ambulantní KR II. fáze nebo do lůžkové péče se zaměřením na kardiovaskulární prevenci.

V červenci 2020, 14 dní po propuštění, pacient nastoupil do komplexní KR II. fáze. Stav pandemie covidu-19 neumožňoval podstoupení standardního zátěžového testu limitovaného symptomy, nicméně pro potřeby na-

stavení vhodné intenzity zátěže byla využita alternativa (200metrový test chůze – 200MTCH), která umožnila splnit bezpečnostní opatření veřejného zdraví vydané Ministerstvem zdravotnictví České republiky, vztahující se k aktuální situaci s pandemií covidu-19.^{8,9} Pacient dosáhl 200metrové vzdálenosti za 115 sekund při maximální dosažené srdeční frekvenci (TF) 125 tepů/min. Míru vnímaného vyčerpání (RPE) na Borgově stupnici (6–20) udával na stupni 15. Další chronotropní charakteristiky ze zátěžového testu udává tabulka 1.

Pro měření tělesného složení byla použita bioelektrická impedance, analyzátor InBody 370S (Biospace, Soul, Korea). Hodnoty vyšetření reprezentuje tabulka 2.

Pacientovi byl předepsán 12týdenní cvičební program na základě vstupního chodeckého zátěžového testu a byla použita preskripce pro cvičení v domácím prostředí, což představovalo tři cvičební lekce po 30 až 45 minutách při cílové intenzitě TF 65 až 80 % z kalkulované TF_{max} podle studie autorů Cassilas a spol.¹⁰ Pro pacienta představovala preskripce cvičební intenzity zónu TF v rozmezí 86–105 tepů/min a RPE mezi „poněkud těžkým“ a „těžkým“ (12–14 na Borgově stupnici). Vzdálená cvičební intervence byla zaměřena především na zvýšení kardiorepirační zdatnosti. Byla navržena cvičební modalita formou chůze nebo jízdy na kole. Pacientovi byl zapůjčen monitor TF Polar M430 a senzor H10 (Kempele, Finsko) kompatibilní s webovou platformou Polar-Flow. Na webové platformě byl vytvořen tréninkový diář, ke kterému měl přístup pacient a specialista na klinice. Výhodou webové platformy byla možnost použít trénin-

Tabulka 1 – Výsledky chodeckého zátěžového testu během ročního sledování

Charakteristika 200MTCH	První 200MTCH	Druhý 200MTCH	Třetí 200MTCH	Čtvrtý 200MTCH	Pátý 200MTCH
	0. týden	12. týden	24. týden	36. týden	48. týden
Celkový čas, s	115	102	100	106	104
Zlepšení, s		–13	–15	–9	–11
RPE (6–20), stupeň	15	14	14	14	14
TF _{max} , tepů/min	125	119	117	121	118
TF _{rest} (2 min), tepů/min	94	83	88	82	90
TF _{rest} (4 min), tepů/min	78	72	79	69	75

200MTCH – 200metrový rychlý test chůze; RPE – ohodnocená vnímaná zátěž; TF_{max} – maximální tepová frekvence; TF_{rest} – tepová frekvence v klidu.

Tabulka 2 – Výsledky tělesného složení

Tělesné složení	0. týden	12. týden	24. týden	36. týden	48. týden
Hmotnost, kg	90,4	93,6	94,5	93,2	92,8
Body mass index, kg/m ²	28,2	29,2	29,5	29,1	28,9
Tělesný tuk, %	23,2	24,9	25,4	24,7	24,4
Tělesná hmota bez tuku, kg	69,5	70,3	71,0	70,2	70,2
Množství tělesného tuku, kg	20,9	23,3	23,5	23,0	22,6
Hmotnost kosterních svalů, kg	39,7	40,2	40,9	40,5	41,0
Množství útrobního tuku, cm ²	99,9	109,8	107,7	104,5	103,9
Edema index	0,372	0,370	0,369	0,371	0,371

POLAR FLOW DIÁŘ ZPRÁVY KOMUNITA PROGRAMY						
	Tréninková historie	Aktivita	Míra regenerace	Spánek		
9.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:01:21	3.65 km	90 tepů/min.	100 kcal
8.6.2021		Jiné venkovní sporty	00:27:31	1.81 km	89 tepů/min.	89 kcal
6.6.2021		Jiné venkovní sporty	00:45:56	3.25 km	96 tepů/min.	163 kcal
5.6.2021		Jízda na kole	00:28:42	4.64 km	104 tepů/min.	116 kcal
5.6.2021		Jízda na kole	00:34:18	3.43 km	105 tepů/min.	142 kcal
2.6.2021		Jiné venkovní sporty	00:29:30	1.91 km	91 tepů/min.	97 kcal
2.6.2021		Jiné venkovní sporty	00:17:27	1.32 km	91 tepů/min.	60 kcal
2.6.2021		Jiné halové sporty	00:00:15		61 tepů/min.	1 kcal
květen 2021			12:42:57	49.12 km	90 tepů/min.	2548 kcal
31.5.2021		Jiné venkovní sporty	01:06:11	3.86 km	93 tepů/min.	224 kcal
29.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:55:03	3.62 km	96 tepů/min.	198 kcal
26.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:42:37	3.01 km	98 tepů/min.	158 kcal
24.5.2021		Jiné venkovní sporty	01:06:19	4.58 km	92 tepů/min.	226 kcal
22.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:41:57	2.78 km	91 tepů/min.	143 kcal
20.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:46:06	3.54 km	94 tepů/min.	159 kcal
18.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:47:22	3.27 km	96 tepů/min.	165 kcal
15.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:48:47	3.43 km	96 tepů/min.	177 kcal
13.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:51:05	2.93 km	93 tepů/min.	161 kcal
11.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:45:37	2.91 km	96 tepů/min.	163 kcal
9.5.2021		Jiné venkovní sporty	01:23:19	6.21 km	101 tepů/min.	340 kcal
7.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:31:52	2.02 km	89 tepů/min.	105 kcal
6.5.2021		Jiné venkovní sporty	00:42:54	3.27 km	92 tepů/min.	148 kcal
			11:09:16	45.48 km	94 tepů/min.	2367 kcal

Obr. 1 – Tréninková historie. Obrázek znázorňuje tréninkovou historii z webové platformy.

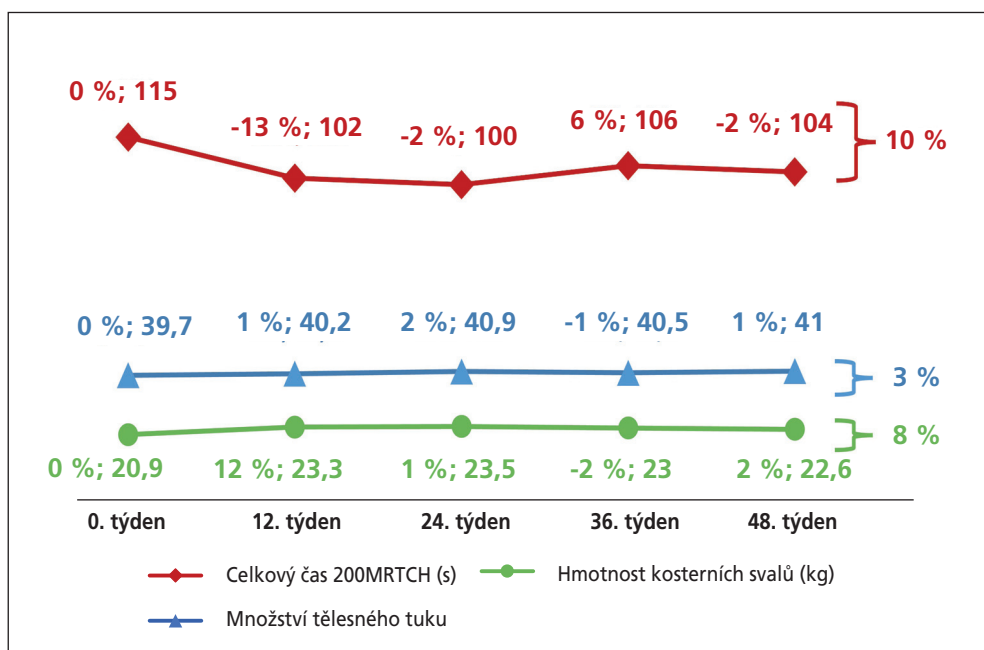
kový diář, jehož prostřednictvím bylo možné zobrazit datovou historii aktivit nebo porovnat hodnoty cvičení (obr. 1).

Fyzioterapeut působil jako trenér na dálku, který kontroloval pacienta a jednou za dva týdny poskytoval zpětnou vazbu po telefonu sjednanou na konkrétní den a čas. Fyzioterapeut kontaktoval pacienta, se kterým konzultoval na základě telemonitoringu ukončené cvičební jednotky a dodržování preskripce z hlediska intenzity a trvání. Dále pacientovi odpověděl na otázky týkající se cvičení a pozitivně ho motivoval na další období. Pacient byl instruován, aby oznamoval veškeré kardiovaskulární komplikace, srdeční příhody a hospitalizace. V případě potřeby měl pacient možnost se kdykoliv v průběhu intervence obrátit na klinického specialistu v ambulantním centru.

Po ukončení 12týdenní vzdáleně vedené KR byl pacient podroben chodeckému zátěžovému testu a byla vyhodnocena adherence k preskripci cvičení. Pro hodnocení kardiovaskulární zdatnosti byla použita celková doba trvání 200MTCH, která byla o 12,7 % kratší oproti vstupní hodnotě. Maximální TF a rovněž RPE byly po ukončení intervence podobné (tabulka 1). Pacient také zaznamenal zvýšení BMI (2,4 %), hmotnosti kosterních svalů (3,3 %) a tělesného tuku (8,1 %). Další charakteristiky tělesného složení jsou uvedené v tabulce 2.

Pacient absolvoval celkových 28 z 36 (78 %) cvičebních jednotek z předepsaného 12týdenního programu, přičemž dosáhl průměrného času 40,5 min za jednu cvičební jednotku při 95% dodržení intenzity zóny TF. Bylo zaznamenáno 100 % telefonátů o průměrné délce 7:35 min. Během 12týdenní intervence nedošlo u pacienta k žádným vážným komplikacím. V prvních čtyřech týdnech pacient nejčastěji popisoval bolesti lýtkových svalů, které jej však neomezovaly ve cvičení. Dále dvakrát pacient hlásil potíže s motivací vzhledem ke zhoršenému počasí. Cvičební záznamy ve webovém diáři byly nahrávány pravidelně během celého období. V jednom případě došlo ke ztrátě dat z důvodu vybité baterie na monitoru TF. Po skončení programu pacient vyjádřil celkovou spokojenost se vzdáleně vedenou KR na hodnotě 8 z 10.

Po ukončení 12týdenního období byl pacient vyzván, aby pokračoval dále v komplexní prevenci se zaměřením na pohybové cvičení s následnými kontrolami za 24, 36 a 48 týdnů. Byl mu ponechán monitor TF a možnost kontaktovat centrum, nicméně již nebyl dále telemonitorován ani nebyla poskytována telefonická zpětná vazba. Souhrn následné dlouhodobé observace a hodnoty dalších vyšetření jsou uvedeny v tabulce 1 a 2. Obrázek 2 graficky znázorňuje dlouhodobý vývoj kardiorespirační zdatnosti a tělesného složení.



Obr. 2 – Dlouhodobý vývoj kardiorepirační zdatnosti a tělesného složení

Diskuse

V nedávné situaci, kdy bylo hlavním zájmem udržení veřejného zdraví během pandemie covidu-19, neexistovala jasná doporučení, jak postupovat při KR II. fáze. Používání účinných strategií KR založených na zlatém standardu bylo problematické, protože poskytování KR bylo omezeno.¹¹ Tím pádem se inovativní metody sociální konektivity, jako je dálkové řízená KR, staly výzvou pro poskytování KR. Přestože se telemedicina v oblasti léčby kardiovaskulárních onemocnění dostatečně nevyužívá, pandemie covidu-19 obnovila zájem o využívání inovativních strategií pro poskytování zdravotní péče alternativním způsobem.¹² To znamená, že dálkové řízená KR může tuto mezeru překlenout a poskytnout účinný alternativní přístup.

Pokud je nám známo, jedná se tak o první kazuistiku s časovými řadami a se srovnáním kardiorepirační zdatnosti a tělesného složení u dálkově řízené KR během pandemie covidu-19. V naší studii byl pacient 12 týdnů monitorován na dálku s následnou téměř roční observací. U osob s ischemickou chorobou srdeční byla hlášena proveditelnost a účinnost podobných dálkově řízených přístupů v KR a tyto přístupy byly důrazně doporučeny jako možné alternativy.^{13,14} Naše kazuistika proto rozšiřuje poznatky, protože kombinuje uznávanou alternativu testu chůze a dálkového telemonitoringu v KR.

Výsledky 12týdenního programu vzdáleně vedené KR a dlouhodobé observace vedly k očekávanému významnému zlepšení kardiorepirační zdatnosti o 12,7 %, což odpovídá studiím, kde byl obvyklý krátkodobý účinek cvičení přibližně 7–15 %.^{15,16} Na základě výše uvedeného je nutné zmínit, že zlepšení úrovně kardiorepirační zdatnosti je jedním z nezávislých faktorů, které předpovídají mortalitu z kardiovaskulárních příčin, nemocnost a rehospitalizaci.²

Na druhou stranu, u sledovaného případu nebylo zaznamenáno očekávané snížení několika měřítek tělesné kompozice včetně hmotnosti, BMI a tělesného tuku. Ve světle protichůdných důkazů týkajících se BMI a kardiovaskulárních výsledných ukazatelů, jako je paradox obezity, složení tělesné hmotnosti může více vypovídat o rizikovém profilu pacienta ve srovnání s BMI.¹⁷ Navíc bylo prokázáno, že pro dlouhodobé přežití u pacientů po koronární intervenci je pravidelné cvičení důležitější než hodnoty BMI.¹⁸

Bezpečnost účastníků je zásadní otázkou dálkově řízené KR a musí být řešena. Dosud zveřejněné studie ukázaly, že dálkově řízené cvičení u pacientů s ischemickou chorobou srdeční je bezpečné.¹⁹ Dále také údaje o dálkově řízené KR u vysoce rizikových účastníků potvrzují, že bezpečnost pacientů byla s ohledem na všechny indikace a kontraindikace přísně dodržována a byla zajištěna interaktivní spolupráce mezi účastníkem a telemonitorovacím centrem.²⁰ Během naší dálkově řízené KR jsme v průběhu cvičení nezaznamenali žádné nežádoucí účinky, což je v souladu s výše uvedeným.

Metodou preskripce intenzity cvičení podle cílové zóny TF byl proveden validovaný 200MTCH. Výzkum v této oblasti potvrdil, že test dokáže velmi dobře předvídat hodnotu TF_{max} , na základě čehož je možné stanovit cvičební zónu TF.¹⁰ Jednoduchý model kalkulace TF_{max} lze snadno použít, protože je založen pouze na jedné zkoušce chůze a neobsahuje žádná antropometrická kritéria. Další výhodou je nastavení cílové zóny TF pro cvičení, která se blíží běžně používanému výpočtu na základě rezervy TF.²¹ Přestože 200MTCH nemůže nahradit kardiopulmonální zátěžový test pro měření maximální zátěžové kapacity u pacientů léčených beta-blokátory, přináší vhodnou alternativu při hodnocení pacientů s ischemickou chorobou srdeční vstupujících do II. fáze KR, kterým mohou být předsazeny limity maximální intenzity fyzické zátěže.

Závěr

Naše kazuistika naznačuje, jak poskytovat alternativní KR v situaci, kdy nejsou k dispozici přesné zátěžové testy a přímý odborný dohled.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autoři nejsou ve střetu zájmů.

Financování

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

Literatura

1. Sandercock GR, Cardoso F, Almodhy M, et al. Cardiorespiratory fitness changes in patients receiving comprehensive outpatient cardiac rehabilitation in the UK: a multicentre study. *Heart* 2013;99:785–790.
2. Winnige P, Vysoky R, Dosbaba F, et al. Cardiac rehabilitation and its essential role in the secondary prevention of cardiovascular diseases. *World J Clin Cases* 2021;9:1761–1784.
3. Humphrey R, Guazzi M, Niebauer J. Cardiac rehabilitation in Europe. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:551–556.
4. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, et al. The future is now: a call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320939671.
5. Winnige P, Batalik L, Filakova K, et al. Translation and validation of the cardiac rehabilitation barriers scale in the Czech Republic (CRBS-CZE): Protocol to determine the key barriers in East-Central Europe. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19546.
6. Rutkowski S. Management Challenges in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COVID-19 Pandemic: Telehealth and Virtual Reality. *J Clin Med* 2021;10:1261.
7. Batalik L, Filakova K, Batalikova K, Dosbaba F. Remotely monitored telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin Cases* 2020;8:1818–1831.
8. Batalik L, Konecny V, Dosbaba F, et al. Cardiac Rehabilitation Based on the Walking Test and Telerehabilitation Improved Cardiorespiratory Fitness in People Diagnosed with Coronary Heart Disease during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2241.
9. Tuka V, Jiravská Godula B, Jiravský O, et al. Zátěžová vyšetření v situaci zvýšeného rizika přenosných nemocí. *Cor Vasa* 2020;62:529–532.
10. Casillas JM, Jouslain C, Gremeaux V, et al. A study of the 200-metre fast walk test as a possible new assessment tool to predict maximal heart rate and define target heart rate for exercise training of coronary heart disease patients. *Clin Rehabil* 2015;29:175–183.
11. Ghisi GL, Xu Z, Liu X, et al. Impacts of the COVID-19 Pandemic on Cardiac Rehabilitation Delivery around the World. *BMJ* 2020;11:1–43.
12. Stefanikis M, Batalik L, Papathanasiou J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation programs in the era of COVID19: A critical review. *Rev Cardiovasc Med* 2021;22:1–15.
13. Batalik L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Long-term exercise effects after cardiac telerehabilitation in patients with coronary artery disease: 1-year follow-up results of the randomized study [published online ahead of print, 2021 Feb 23]. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;10.23736/S1973-9087.21.06653-3.
14. Batalik L, Pepera G, Papathanasiou J, et al. Is the Training Intensity in Phase Two Cardiovascular Rehabilitation Different in Telehealth versus Outpatient Rehabilitation? *J Clin Med* 2021;10:4069.
15. Kraal JJ, Peek N, Van den Akker-Van Marle ME, Kemps HM. Effects of home-based training with telemonitoring guidance in low to moderate risk patients entering cardiac rehabilitation: short-term results of the FIT@Home study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(2 Suppl):26–31.
16. Batalik L, Dosbaba F, Hartman M, et al. Benefits and effectiveness of using a wrist heart rate monitor as a telerehabilitation device in cardiac patients: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19556.
17. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:142–150.
18. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained physical activity, not weight loss, associated with improved survival in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1094–1101.
19. Stefanakis M, Batalik L, Antoniou V, Pepera G. Safety of home-based cardiac rehabilitation: A systematic review. *Heart Lung* 2022;55:117–126.
20. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:300–308.
21. Casillas JM, Gudjoncik A, Gremeaux V, et al. Assessment tools for personalizing training intensity during cardiac rehabilitation: Literature review and practical proposals. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60:43–49.



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

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 %

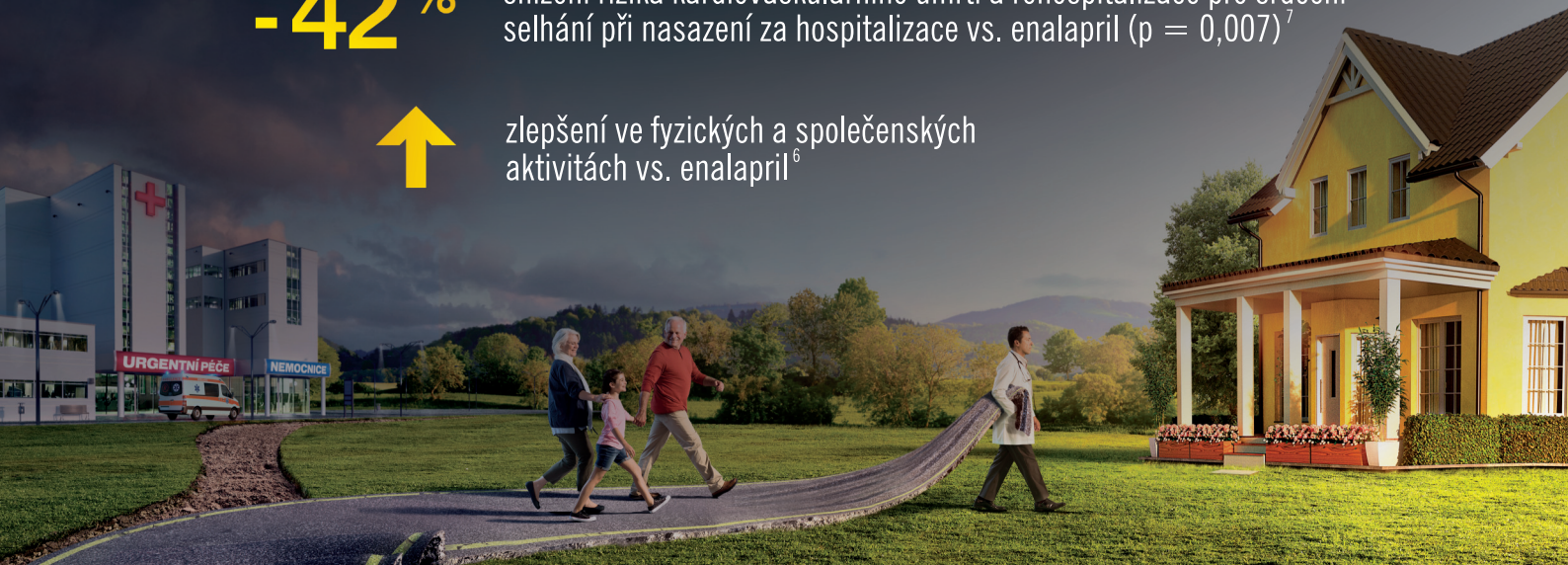
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

- 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 redukovanou 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 inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná 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 známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou viditelnost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrícími 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 kojenců novorozenci/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

Jak používat digitální techniku k detekci a monitorování arytmií v péči o jedince s poruchami srdečního rytmu: Praktický návod Evropské asociace srdečního rytmu (EHRA).

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide.
Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

**Miloš Táborský^a, Josef Kautzner^b, Marián Fedorco^a, Karol Čurila^c,
Hanka Wünschová^b, Jan Pyszek^a, Miroslav Novák^d, Milan Kozák^e,
Martin Válek^f, Rostislav Polášek^g, Patrik Kepř^a, Milena Kubíčková^h,
Jiří Plášek^{ch}, Vít Glogerⁱ, Alan Bulava^j, Vlastimil Vančura^k, Tomáš Skála^a,
Petr Pařízek^l, Josef Daněk^m**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

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

^d I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

^e Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

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

^g Kardiologická klinika, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

^h Kardiologická klinika, Fakultní zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a.s., a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z., Ústí nad Labem

^{ch} Interní a kardiologická klinika, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

ⁱ Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín

^j Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, České Budějovice

^k Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

^l I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^m Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Autoři originálního textu European Heart Rhythm Society (EHRA):¹ E. Svennberg, F. Tjong, A. Goette, 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 *Europace* 2022 Apr 3;euac038. doi: 10.1093/eurpace/eurac038. Online ahead of print. („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

EP Europace © The European Society of Cardiology 2022

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 příspěvůatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické společnosti, 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 v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.070

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 6. 2022

Přijat: 12. 6. 2022

Dostupný online: 15. 6. 2022

Klíčová slova:

arytmie, digitální kardiologie, monitorace

Keywords:

arrhythmias, digital cardiology, monitoring

Úvod

Technický pokrok zaznamenaný v poslední době, spolu s nutností poskytovat pacientům péči na dálku během pandemie onemocnění covid-19, vedly k rychlému přizpůsobení se používání digitální techniky v klinické praxi. V tomto dokumentu zahrnuje termín digitální přístroje pro monitorování srdečního rytmu řadu nových přístrojů a dalších pomůcek, jako jsou miniaturní jednorázové záznamníky, různé „nositelné“ přístroje (wearables) jako nová třída elektroniky i kapesní přístroje, které byly schváleny regulačními úřady pro používání v oblasti medicíny. Aktivní implantabilní elektronické přístroje v kardiologii, „záchranné vesty“ sloužící jako osobní defibrilátor (Life-Vests), Holterovy monitory jsou mimo rámec tohoto dokumentu.

I když si řada lidí uvědomuje a vnímá potenciální přínosy digitálního zpracování a přenosu údajů, průzkumy z poslední doby prokazují rozdíly v poskytované péči, kdy se zdravotníci obávají záplavy údajů a nevyžádaných záznamů z digitálních přístrojů, s nimiž neumějí bezpečně pracovat.

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout aktuální praktický návod pro používání digitálních přístrojů pro oblast arytmií, od jejich časné detekce až po péči o jedince s poruchami srdečního rytmu při použití výše zobrazených kategorií konsenzu (tabulka 1). Pro zařazení každého kon-

senzuálního stanoviska byla nutná alespoň 80% shoda spoluautorů.

Digitální přístroje pro sledování srdečního rytmu v klinické praxi

Digitální přístroje pro monitorování srdečního rytmu lze rozdělit do dvou skupin podle principu používaného pro hodnocení srdečního rytmu:

- (1) princip elektrokardiogramu (EKG) a
- (2) jiný princip včetně fotopletysmografie (photoplethysmography, PPG).

Vybraný digitální přístroj pro monitorování srdečního rytmu musí být po zvážení četnosti symptomů, předpokládané délky monitorování, místní infrastruktury a pacientových preferencí přesně „šitý na míru“ daného pacienta (obr. 1 a 4). Bez ohledu na zvolený digitální přístroj je nezbytné, aby záznamy vyhodnocoval lékař z klinické praxe.

Digitální přístroje fungující na principu elektrokardiogramu

V současnosti dostupné digitální přístroje pro sledování srdečního rytmu fungující na principu EKG se liší v řadě faktorů:

Typ přístroje a způsob detekce

- Místo pořizování záznamu
- Umístění
- Počet svodů
- Zpětná vazba k uživateli

Hardware/software

- Baterie: nabíjecí vs. vyměnitelná
- Uchovávání údajů: v přístroji vs. v cloudovém prostředí
- Přenos údajů: přímý upload na cloudové servery vs. spárovaný chytrý telefon/tablet vs. připojení přes USB
- Displej EKG: integrovaná obrazovka vs. spárovaný přístroj vs. zobrazení ne v reálném čase

Regulační aspekt

- Schválení regulační agenturou: CE/FDA
- Validace používáním v klinických studiích

Kapesní elektrokardiograf

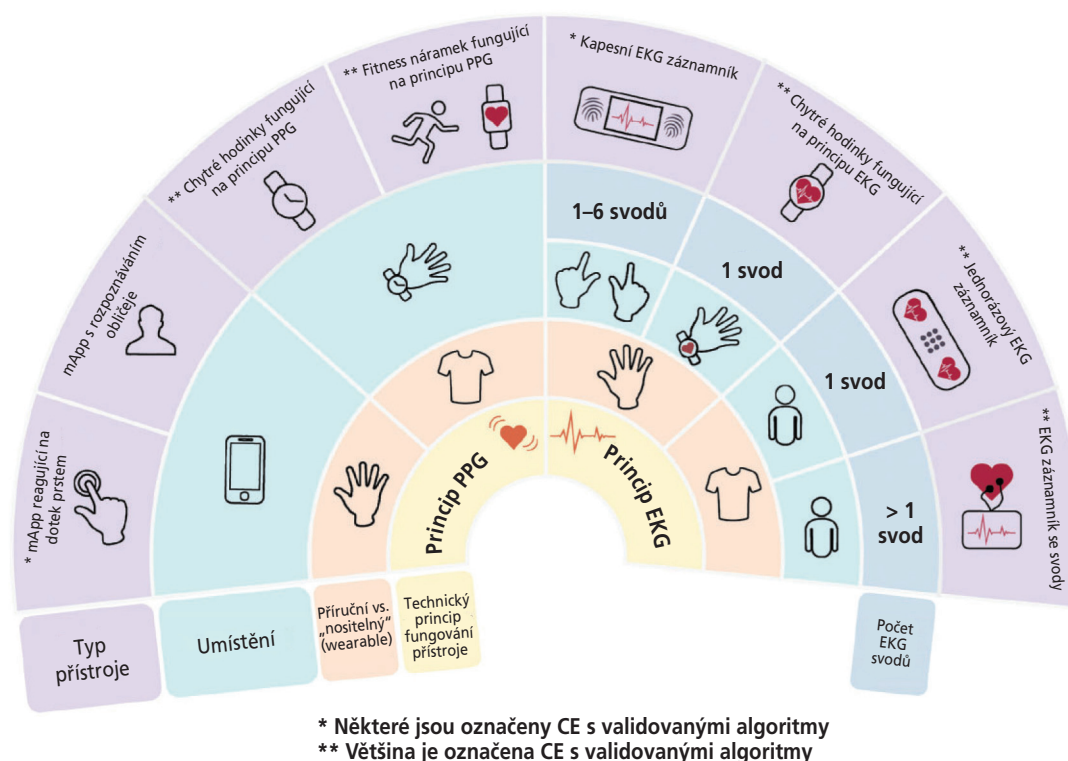
Jednosvodové přístroje obvykle pořizují záznam ze svodu I. Některé modely lze přiložit na hrud, kde mohou zaznamenávat srdeční aktivitu ze svodů v oblasti hrudníku a pravé paže, a tedy komplexy QRS s vyšší amplitudou a zřetelnějšími vlnami P než svod I. Svody II a III lze zaznamenávat přiložením přístroje s bipolárními svody na levou nohu (pro zjednodušení lze přístroj přiložit na zvlhčenou nohavici), přičemž přístroj držíme pravou, resp. levou rukou. Model se třemi elektrodami umožňuje současný záznam ze všech končetinových svodů tak, že se přístroj drží v obou rukách a zadní elektroda se přiloží k levé noze (tabulka 2).

Důležitá je skutečnost, že označení CE pro zdravotnické prostředky třídy IIa nezajišťuje přesnost algoritmu pro vyšetření srdečního rytmu v daném přístroji a pro diagnostické účely musí záznam stále ještě vyhodnotit

Tabulka 1 – Kategorie konsenzuálních stanovisek

Konsenzuální stanovisko	Definice	Symbol
Indikováno nebo „je třeba postupovat takto“	Vědecké důkazy, že způsob léčby nebo výkon je přínosný a účinný nebo jej autoři konsenzuálního dokumentu důrazně doporučují	
Lze použít	Obecná shoda a/nebo vědecké důkazy ve prospěch užitečnosti/účinnosti způsobu léčby nebo výkonu	
NEsmí se použít/provádět	Vědecké důkazy nebo obecná shoda na nepoužívání ani nedoporučování způsobu léčby nebo výkonu	

Kategorizaci v našem konsenzuálním dokumentu nelze považovat za přímou obdobu klasifikace používané v oficiálních doporučených postupech odborných společností, v nichž se používá třída doporučení (I–III) a úroveň důkazů (A, B a C).



Obr. 1 – Přehled typů přístrojů pro použití v klinické praxi. Doporučuje se prohlížet od vnitřního kruhu – přístroje jsou rozděleny na typy fungující na principu fotopletysmografie (photoplethysmography, PPG) nebo elektrokardiogramu (EKG); následují přístroje kapesní nebo nositelné (wearable), umístění na těle, počet svodů a typ přístroje. */** Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 2. EKG – elektrokardiogram; mApp – mobilní aplikace; PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography).

lékař z klinické praxe. Výrobce může rovněž změnit algoritmus přístroje, a ovlivnit tak jeho přesnost. Uváděná diagnostická přesnost přístroje závisí na jeho algoritmu, na populaci pacientů používajících přístroj, na nastavení přístroje a podmínkách, za nichž se záznam provádí a na lékaři, který záznam interpretuje. V USA reguluje prodej zdravotnických prostředků Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA). Ke schválení pro uvedení na trh musí přístroj prokázat, že je bezpečný a účinný pro dané použití.

Jednorázové EKG záznamníky

Jednorázové EKG záznamníky jsou validované, „nositelné“ (wearable) digitální přístroje pro monitorování srdečního rytmu a diagnostiku. Díky jejich nenáročnosti i tomu, že jsou voděodolné, bezdrátové, i tomu, že připomínají klasické jednorázové záznamníky, se snadno používají, pacienti je dobře snášejí a vykazují vysokou adhezenci k jejich používání. Jednorázové záznamníky jsou vysoce přesné a vykazují vyšší diagnostickou výtěžnost než tradiční 24hodinové holterovské monitorování. Monitorování s použitím jednorázového záznamníku je nákladově účinné, přičemž řada symptomatických, klinicky významných arytmií se zachytí během prvního týdne monitorování. Představují proveditelnou metodu detekce fibrilace (FS) i v případech, kdy pozorovaná zátěž fibrilací siní je < 15 %. Při screeningu FS v populacích se středně vysokým a vysokým rizikem vykazuje monitorování s použitím jednorázového záznamníku po dvou týdnech a jednom mě-

síci srovnatelnou výtěžnost jako implantované smyčkové záznamníky, a desetkrát vyšší výtěžnost ve srovnání s monitorováním krevního tlaku. Limitací těchto přístrojů je hlavně poměrně krátká výdrž baterií, trvanlivost adheziva a – u některých systémů zdravotního pojištění – skutečnost, že jejich použití není hrazeno z pojištění.

Na výběr je řada jednorázových záznamníků fungujících na principu EKG, s označením CE/schválených americkým FDA, pro ambulantní použití s jednorázovým, 5–30denním kontinuálním záznamem, přičemž některé tyto jednorázové záznamníky nabízejí monitorování v režimu „live“ (online) přes mobilní přístroje nebo v cloudovém prostředí (tabulka 2). Několik jednorázových záznamníků s označením CE/schválených FDA a fungujících na principu EKG (jeden konkrétní výrobek lze použít opakovaně) umožňuje navíc i sledování životní funkce a pohybu pomocí akcelerometru. Jeden jednorázový záznamník byl schválen americkým FDA pro ambulantní monitorování QTc.

Chytré hodinky s funkcí elektrokardiografu

Chytré hodinky jsou přístroje pro použití přímo jejich majitelem, které v sobě skrývají stále dokonalejší důmyslnější techniku pro sledování zdravotního stavu. Na trhu je několik chytrých hodinek, které dokážou provádět jednosvodový 30sekundový záznam pomocí elektrod umístěných na zadní i přední straně hodinek. Záznamy EKG lze sledovat v reálném čase na displeji hodinek a ukládat v mobilní aplikaci (mApp) chytrého přístroje, přičemž lze vytvářet PDF záznamu a bezdrátově jej posílat do zdravotnického

Tabulka 2 – Přehled přístrojů pro monitorování srdečního rytmu používaných v klinické praxi pro diagnostiku rytmu a recenzovaných v odborných časopisech										
Přístroj	Typ	Místo aplikace	Způsob detekce	Snímač srdeční aktivity	EKG záznam	Baterie	Ukládání údajů	Přenos údajů	Regulační agentura	Validace
Apple Watch	chytré hodinky	Zápěstí-prst	EKG a PPG	2 elektrody; 1svod. EKG	Integrovaný a na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ano
Fitbit	Chytré hodinky	Zápěstí-prst	EKG a PPG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ne
Huawei	Náramek	Zápěstí	PPG	2 elektrody	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	Asia	Ano
Samsung	Chytré hodinky	Zápěstí-prst	EKG a PPG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ne
Withings	Chytré hodinky	Zápěstí-prst	EKG a PPG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE	Ne
Alivecor Kardia Mobile	Kapesní monitor	Konečky prstů ± noha nebo hrud'	EKG	2 nebo 3 elektrody; 1svod. nebo 6svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ano
Beurer ME 90	Kapesní monitor	Hrud'-koneček prstu nebo prst-prst	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V přístroji	USB konektor	CE a FDA	Ano
Coala Heart Monitor	Kapesní monitor	Palec-hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ano
EKGCheck	Kapesní monitor	Konečky prstů ± noha nebo hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ano
Eko DUO	Kapesní monitor	Hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet	CE a FDA	Ano
HeartCheck CardiBeat, ECG Pen, Palm	Kapesní monitor	Konečky prstů/dlaň/ Hrud'/kyčel	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji (CardiBeat); integrovaný (ECG Device, ECG Pen, Palm)	Nabíjecí (CardiBeat, Palm); vyměnitelná (ECG Device, ECG Pen)	V mApp a v cloudu	Do cloudu přes chytrý telefon/tablet (CardiBeat, Palm); USB (ECG Device, ECG Pen)	CE a FDA	Ano
MyDiagnostick	Kapesní monitor	Ruce	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes počítač, software a programy	Nabíjecí	V přístroji	USB konektor	CE	Ano
Omron HCG-801	Kapesní monitor	Prst/hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Integrovaný	Vyměnitelná	V přístroji (SD karta)	SD karta	FDA	Ano
SnapEKG E-H19	Kapesní monitor	Konečky prstů	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Vyměnitelná	V cloudu	Úložiště není jasné	Asie	NA
Zenikor-EKG	Kapesní monitor	Palce	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Vyměnitelná	V přístroji; přenos do cloudu	Do cloudu	CE	Ano

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Přehled přístrojů pro monitorování srdečního rytmu používaných v klinické praxi pro diagnostiku rytmu a recenzovaných v odborných časopisech

Přístroj	Typ	Místo aplikace	Způsob detekce	Snímač srdeční aktivity	EKG záznam	Baterie	Ukládání údajů	Přenos údajů	Regulační agentura	Validace
Movesense Medical (Suunto)	Hrudní pás	Hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Vyměnitelná	V přístroji, 7denní kontinuální; v mApp	Do cloudu	CE	? Ano
Zephyr BioHarness 3.0 (Medtronic)	Hrudní pás	Hrud'	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Na spárovaném přístroji	Nabíjecí	V přístroji	Bezdrátový nebo přes USB	FDA	Ano
Bardy Dx Carnation Ambulatory Monitor (CAM)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, 14denní kontinuální	Přímý download výrobcem → cloud	CE a FDA	Ano
BioTel Mobile Patient Telemetry (MCOT)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	3 elektrody; 2svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná, nabíjecí	V přístroji, 30denní kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie. Přímý download výrobcem → cloud	CE a FDA	Ano
BodyGuardian Mini patches (Preventice)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná, nabíjecí	V přístroji, 30denní kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie. Přímý download výrobcem → cloud	CE a FDA	Ano
Life Signal Biosensor Patch	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	4 elektrody; 2svod. EKG	Na spárovaném přístroji nebo přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, 5denní kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie a cloud	CE a FDA	Ano
MyPatch-SL	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	3 elektrody; 2/3svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, 14denní kontinuální (2svodový), 9denní (3svodový)	Kablík pro přenos přes USB	FDA	Ne
S-Patch Cardio (Samsung SDS Wellis)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, až 100 hodin kontinuálně	Do cloudu	CE	Ano
VitalPatch (VitalConnect)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, 7denní kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie a cloud	CE a FDA	Ano
VivaLink	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes mApp/webovou platformu	Opakovaně použitelná, nabíjecí	V přístroji, 96hodinové kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie. Přímý download výrobcem → cloud	CE a FDA	Ano
Zio XT/AT (iRhythm)	Jednorázový EKG záznamník	Hrud', samolepící materiál	EKG	2 elektrody; 1svod. EKG	Přes webovou platformu	Jednorázově použitelná	V přístroji, 14denní kontinuální	Bezdrátová near real-time telemetrie (AT); USB (XT a AT)	CE a FDA	Ano

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Přehled přístrojů pro monitorování srdečního rytmu používaných v klinické praxi pro diagnostiku rytmu a recenzovaných v odborných časopisech										
Přístroj	Typ	Místo aplikace	Způsob detekce	Snímač srdeční aktivity	EKG záznam	Baterie	Ukládání údajů	Přenos údajů	Regulační agentura	Validace
Cardiio Rhythm	mApp v chytrém telefonu	Bříško prstu nebo software na rozpoznávání obličeje	PPG	Kamera chytrého telefonu	Bez EKG/pouze SF	NA	V mApp	NA	Žádná	Ano
Fibrichcek	mApp v chytrém telefonu	Koneček prstu	PPG	Kamera chytrého telefonu	Bez EKG. SF + detekce FS pomocí algoritmů	NA	V mApp	Pomocí mApp do cloudu	CE a FDA	Ano
Preventicus Heartbeats	mApp v chytrém telefonu	Bříško prstu	PPG	Kamera chytrého telefonu	Bez EKG. SF + detekce FS pomocí algoritmů	NA	V mApp	Pomocí mApp	CE	Ano

EKG – elektrokardiogram; FDA – (americký) Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration); FS – fibrilace síní; mApp – aplikace v mobilu (mobile application); NA – není známo (not applicable); PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography); SF – srdeční frekvence.

zařízení. V chytrých hodinkách jsou vestavěny algoritmy pro detekci FS, ale údaje o přesnosti algoritmů byly až donedávna omezené. Nedávno provedená analýza srovnávající princip fungování chytrých hodinek (PPG nebo EKG) prokázala, že chytré hodinky nejsou méně spolehlivé než rutinní způsoby monitorování FS. Limitací chytrých hodinek je omezená délka nepřetržitého používání, protože je nutno je nabíjet, ale novější digitální-analogové hybridní hodinky s jednosvodovým EKG záznamem mají prodlouženou výdrž baterií. Důležitá je skutečnost, že vygenerované EKG záznamy musí stále hodnotit a analyzovat lékař, aby mohl případně diagnostikovat arytmiie.

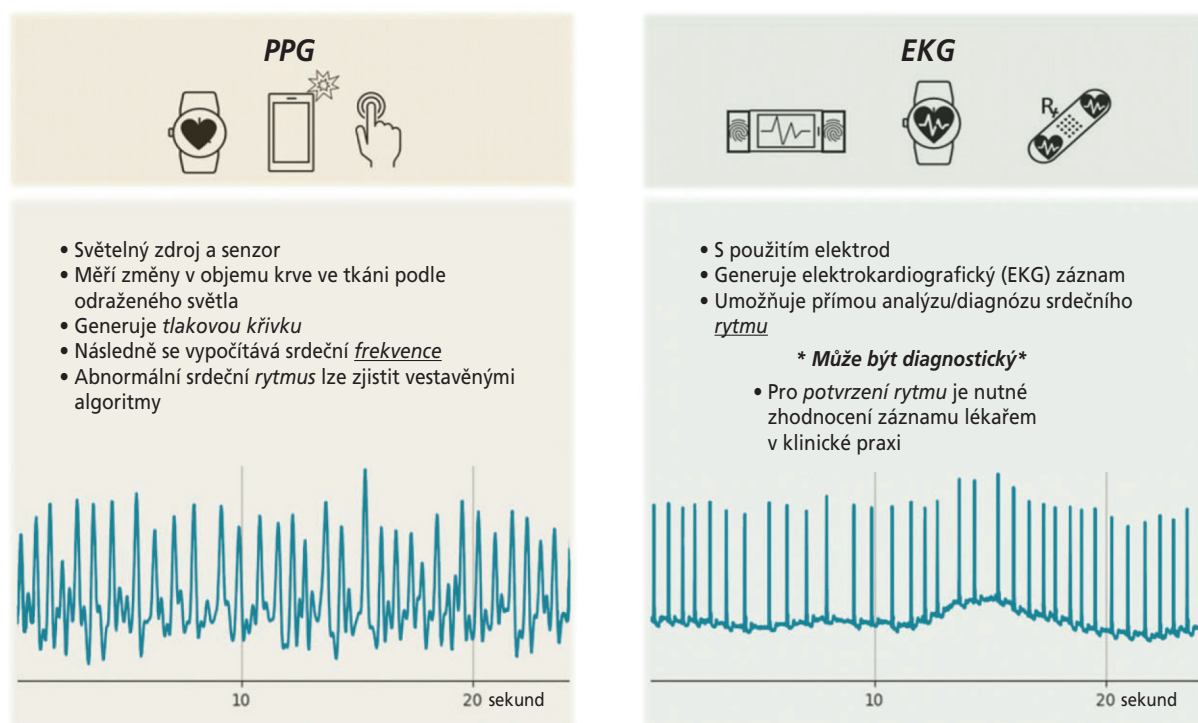
Záznamníky fungující na principu fotopletysmografie

Metodou fotopletysmografie (PPG) lze monitorovat srdeční frekvenci a detekovat arytmiie pomocí optického snímače, který měří puls periferních cév. Touto metodou se s použitím světelného zdroje a detektoru měří změny v objemu krve v horní vrstvě kůže a detekují se změny v odražené intenzitě světla, a vytvářejí tak křivku z pulsních vln v periferních cévách. Pro získání kontaktního (prst přes kameru) i bezkontaktní (video obličeje) PPG záznamu lze použít kameru chytrého telefonu spolu s LED bleskem. Fotopletysmografie se v současnosti používá v klinické rutinní praxi k měření saturace kyslíkem a srdeční frekvence. Relativní snadnost využívání principu PPG umožnila vestavět snímáči zařízení do různých „nositelných“ přístrojů (wearables) pro analýzu srdeční frekvence a rytmu, jako jsou hrudní pásy, náramky pro snímání tepu na zápěstí či na předloktí, prsteny a bezdrátová sluchátka („pecky“) do uší. Automatické algoritmy v chytrých hodinkách dnes při detekci FS vykazují vysokou přesnost, pokud se měření provádí u pohodlně sedících pacientů; u chodících pacientů byla přesnost v důsledku artefaktů značně nižší. Všudypřítomnost chytrých telefonů a aplikací fungujících na principu PPG mohou umožnit pohodlnější a dostupnější detekci arytmií ve větším měřítku, stejně jako péči o pacienty s poruchami srdečního rytmu. Nicméně diagnózu FS musí potvrdit interpretaci EKG záznamu lékař (obr. 2).

Další přístroje a biotextilie (vstřebatelné textilní materiály)

Některé monitory krevního tlaku dokážou zaznamenávat srdeční frekvenci. Je prokázáno, že senzitivita monitorů krevního tlaku pátrajících po FS sledováním nepravidelnosti pulsu dosahuje hodnot > 85.

Oblečení s vestavěnými elektrodami umožňuje bezdrátové monitorování srdeční frekvence a rytmu, přičemž návrháři mají často na mysli aktivní populaci. K dostání je kompresní oblečení jako košile a podprsenky pro sport, „záchranné vesty“ s několika pásy i samotné hrudní pásy spárované s náramky pro snímání tepu na zápěstí; cílem je poskytnout praktické nošení (wearability) a pohodlí stejně jako stabilitu pro omezení vzniku artefaktů při pohybu. Tyto a další přístroje jsou předmětem rozsáhlé diskuse v oddílu o sportovcích (obr. 10). Dosud bylo publikováno málo studií



Obr. 2 – Srovnání vyšetření na principu fotopletyzografie (photoplethysmography, PPG) a elektrokardiogramu (EKG). V dolní části obrázku je příklad záznamu pořízený u pacienta s fibrilací síní.

o používání hrudních pásů pro detekci arytmií, k dispozici je omezené množství klinických údajů o používání wearables s vestavěnými elektrodami pro monitorování srdečního rytmu a dosud nebyly vyvinuty žádné speciální algoritmy.

Konsenzuální stanovisko

Abnormální záznamy z digitálních přístrojů musí zhodnotit skupina lékařů včetně specialisty na srdeční arytmie nebo kardiologa.



Digitální přístroje v diagnostice symptomatických arytmií

Zlatým standardem v diagnostice arytmií je 12svodový EKG záznam, ten však není vždy dostupný, a pokud se záznam provádí v období bez symptomů, nedokáže diagnostikovat paroxysmální arytmie. Digitální přístroje fungující na principu EKG záznamu mohou omezení ve smyslu dostupnosti odstranit. I když většina digitálních přístrojů provádí EKG záznamy s méně než 12 svody, ke stanovení typu arytmie postačí i jednosvodový EKG záznam.

Mezi skutečnosti, které je nutno mít při používání digitálních přístrojů na paměti, patří:

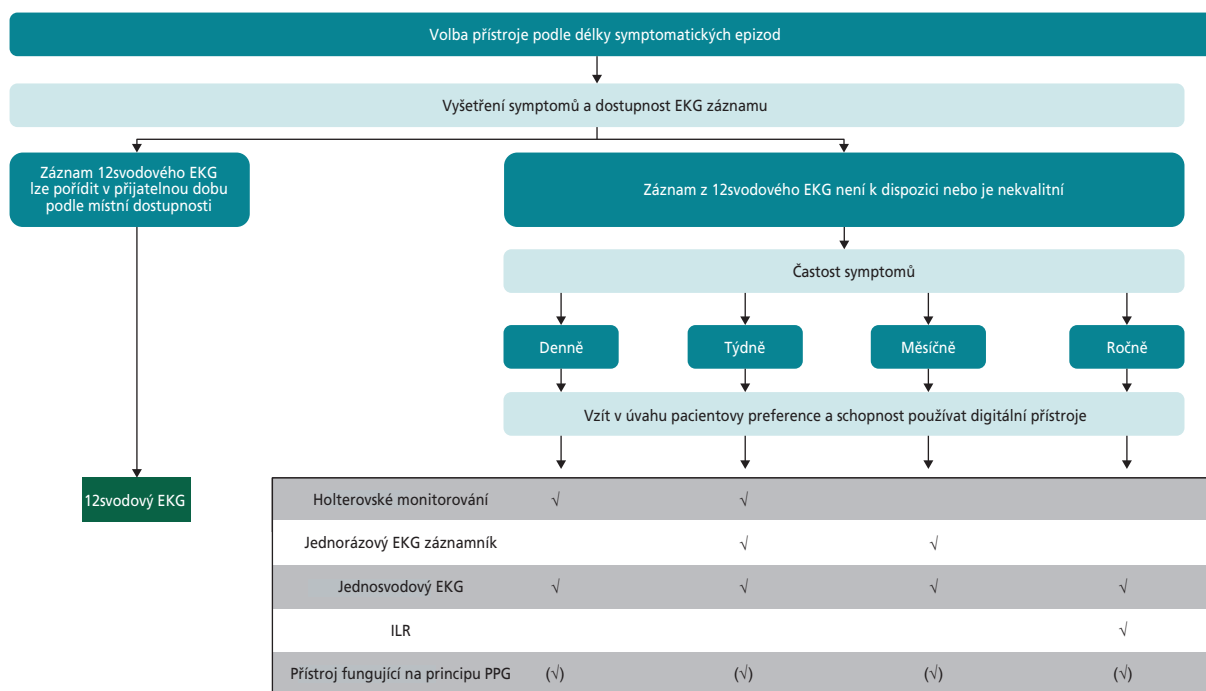
- (1) Řada digitálních přístrojů nezaznamenává srdeční rytmus nepřetržitě; v takovém případě musí jejich uživatel sám záznam spustit, což nemusí být v případě hemodynamické nestability možné.

- (2) Spuštění záznamu trvá několik sekund s následnou registrací vyžadující dobu alespoň 30 sekund. Výsledné zpoždění znamená, že digitální technika není příliš vhodná pro zachyt krátkých arytmií.

- (3) Před rozhodnutím o léčbě na základě záznamů digitálním přístrojem (tedy před zahájením antikoagulace pro předpokládanou FS nebo při zvažování implantace kardioverteru-defibrilátoru pro předpokládanou komorovou tachykardii [ventricular tachycardia, VT]) je nutno arytmií potvrdit pečlivým vyloučením artefaktu nebo šumu. Aby se omezilo na minimum riziko falešné pozitivity, je klíčová kvalitata záznamu a nezbytné jsou i kroky vedoucí k minimalizaci driftu izoelektrické linie a artefaktů.

Nicméně, dalším přínosem digitálních přístrojů je ve srovnání se standardním elektrokardiografem jejich široká dostupnost, což zvyšuje pravděpodobnost zachytu paroxysmálních arytmií v pravý čas (obr. 3).

Fotopletyzografické záznamy mohou být užitečné u symptomatických pacientů, u nichž je velmi málo pravděpodobné, že příčinou jejich symptomů jsou arytmie, a lze tak dokumentovat normální srdeční rytmus i frekvenci. Jakékoli arytmie zjištěné z PPG záznamů je nutno (pokud možno) potvrdit 12svodovým EKG nebo (pokud není 12svodový EKG dostupný, případně pokud délka trvání arytmie neumožňuje záznam na principu EKG) přístrojem s funkcí na principu EKG. Nicméně ani normální srdeční frekvence a rytmus na PPG záznamu úplně nevylučují síňovou arytmií (např. flutter síní nebo fokální síňovou tachykardii s běžným převodem impulsů) a v případě pochybností by si mohly vyžádat potvrzení EKG záznamem (obr. 4).



Obr. 3 – Výběr elektrokardiogramu pro symptomatického pacienta. Pokud lze, podle dostupnosti a délky symptomů je nutno pořídít 12svodový EKG záznam pro vyšetření symptomatických arytmií. V případě obtížného pořizování 12svodového EKG záznamu během symptomatických epizod je před výběrem elektrokardiogramu pro dlouhodobé monitorování srdečního rytmu nutno zjistit frekvenci symptomů a pacientovy preference. (✓) možné použití; EKG – elektrokardiogram; ILR – implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder).

Konsenzuální stanovisko

V diagnostice symptomatických arytmií lze zjistit korelaci symptomů a srdečního rytmu digitálními přístroji fungujícími na principu EKG.	♥
V případě paroxysmálních arytmií lze jako záznamníku příhod k dokumentování a v diagnostice arytmií použít digitální přístroje fungující na principu EKG.	♥
Pro stanovení diagnózy se dává přednost wearables fungujícím na principu EKG oproti principu PPG.	♥

PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography).

Screening fibrilace síní

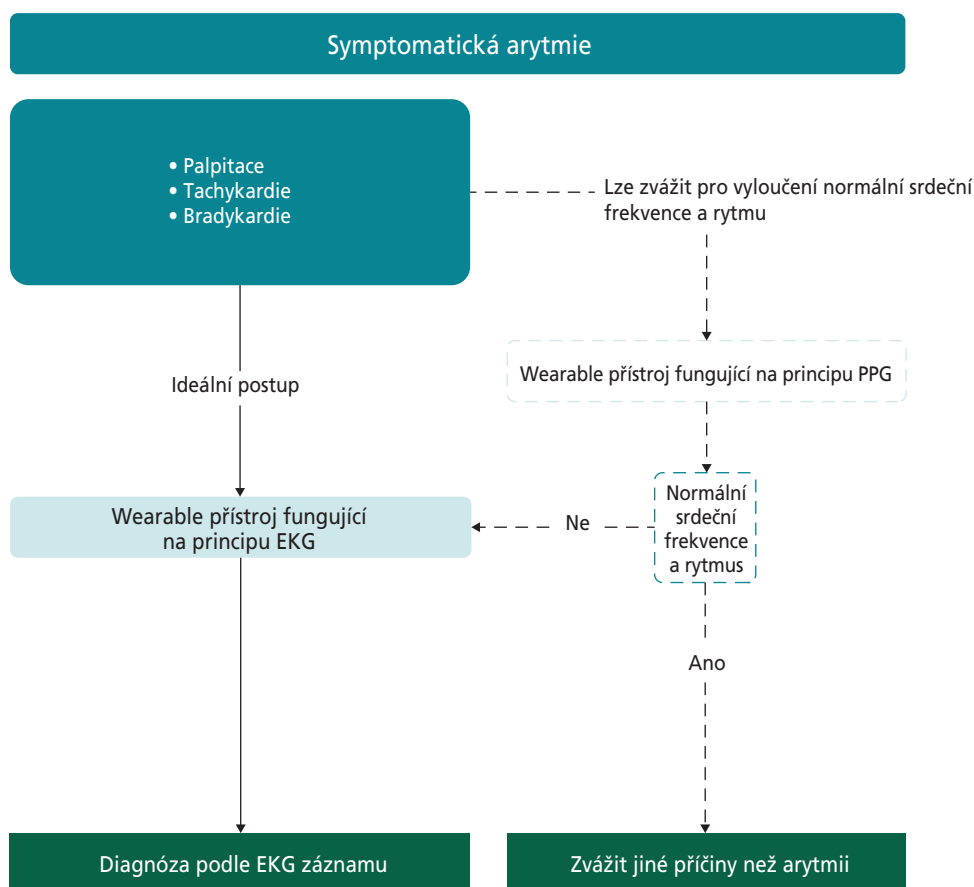
Prevalence fibrilace síní nepřetržitě roste a předpokládá se, že tento nárůst bude v následujících letech pokračovat. Projevy a charakteristiky symptomů v souvislosti s FS se mezi pacienty značně liší, přičemž přibližně třetina pacientů zůstává asymptomatická. Asymptomatická, nedagnostikovaná a nedostatečně léčená FS přispívá ke vzniku ischemických cévních mozkových příhod; screening FS tak může předcházet vzniku cévních mozkových příhod a úmrtí. Časně stanovená diagnóza FS může rovněž přispět k časnému zahájení léčby poruch srdečního rytmu, neboť tak lze prokazatelně snížit mortalitu, vznik cévních mozkových příhod i snižovat počty hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění a konkrétně FS.

Při zvažování screeningu FS je nutno jedince odeslané ke screeningu informovat o důsledcích tohoto vyšetření a sdělit jim informace o dalších krocích v případě pozitivního nebo nejednoznačného nálezu.

Screeningové strategie se dělí na příležitostný nebo systematický screening (tabulka 3), významné jsou ale i další faktory (tabulka 4). Strategii je nutno zvolit po pečlivém zvážení rizik a přínosu screeningu.

Screening FS lze provádět v nejrůznějších prostředích a u různých skupin, od obecné populace až po vysoce rizikové pacienty. Procenta nově diagnostikované FS závisejí na prostředí, v němž se screening provádí, na cílové populaci i délce monitorování a může se pohybovat v rozmezí od < 1–3,8 % u neselektovaných skupin osob až po 6,8–7,4 % u pacientů s vyšším rizikem. S prodlužováním doby a/nebo zvyšováním četnosti měření při screeningu se zvyšují i počty zachycených arytmií. Proto je nutno preferovat screeningové sezení s více než pouze jedním měřením, aby se zvýšila výtečnost screeningu.

Klinické dopady a důsledky záchytu a stanovení diagnózy FS u asymptomatických jedinců v rámci screeningového programu, pro kterou v tomto textu používáme termín „screeningem detekovaná FS“, dosud nejsou plně objasněny. Podle důkazů, které jsou v současnosti k dispozici, musí screeningem detekovanou FS potvrdit a léčit lékař podle aktuálních doporučených postupů. Dosud byly publikovány dvě randomizované kontrolované studie (randomized controlled trial, RCT) zkoumající klinické výsledky u screeningem detekované FS. Ve studii STROKESTOP se screeningem v délce dvou týdnů a dvakrát denně intermitentním jednosvodovým EKG záznamem byl ve skupině pozvané ke screeningu – oproti kontrolní skupině – pozorován mírný přínos v podobě příznivějších hodnot souhrnného sledovaného parametru mortality, cévní mozkové příhody a těžkého krvácení. Ve studii LOOP byli účastníci náhodně zařazováni do screeningu FS s použitím implan-



Obr. 4 – Doporučený postup pro léčbu symptomatických arytmií

tabilních smyčkových záznamníků. Ve skupině se screenin- gem nedošlo ke statisticky významnému snížení incidence primárního sledovaného parametru cévní mozkové přího- dy a systémové embolie. Tyto studie se zaměřily na několik otázek, jimiž je nutno se dále zabývat, což jsou potíže při získávání populace s nejvyšším rizikem k účasti ve screenin- gových programech, možné negativní aspekty screeningu, jako jsou úzkost, vysoké procento zachytu asymptomatic- ké FS v kontrolních skupinách a různé podtypy FS včetně závažnosti zátěže FS a rizikovosti substrátu vyžadujícího perorální antikoagulační (oral anticoagulant, OAC) terapii. V současnosti probíhá zařazování do dalších randomizova-

ných studií uspořádaných s cílem zkoumat účinky screenin- gu na dlouhodobé klinické výsledky, Doprovodný materiál originálního textu online, tabulka S2.

V současnosti se vyvíjí značné úsilí při hodnocení účinků strategií systematického screeningu s cílem dále upřesnit způsoby jejich použití, nejvhodnější cílové skupiny, výběr pří- strojů, režim screeningu a prostředí pro screening, účinky na snížení incidence cévních mozkových příhod a další okolnosti (Doprovodný materiál originálního textu online, tabulka S3, tabulka 4, obr. 5). Přidaná hodnota používání wearable pří- strojů je naprosto zřejmá, nicméně je třeba získat další důka- zy prokazující příznivý poměr rizik a přínosu.

Tabulka 3 – Definice strategií pro screening

Strategie	Definice	Příklady
Příležitostný screening	Screening se provádí jako součást návštěv lékaře z jiného důvodu než kvůli screeningu.	• Během rutinní návštěvy praktického lékaře • Včetně návštěvy v rámci ovlivňování kardiovaskulárních rizikových faktorů • Screening zákazníků v lékárně • Screening při příležitosti očkování • Při kontaktu se zdravotnickým personálem, kdy se může vyšetřit puls palpitací.
Systematický screening	Screeningový program probíhající průběžně bez ohledu na návštěvy lékaře nebo nutnosti screeningu	• Screeningový program na populační úrovni • Systematický screening během zdravotních kampaní
Screening u rizikových skupin	Screening jedinců po prodělané cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace	• Screening v nemocnici • Sledování pacienta po jeho propuštění z nemocnice

Tabulka 4 – Faktory ke zvážení při výběru režimu screeningu

Při výběru režimu screeningu vzít v úvahu		Strategie screeningu	
Věk	• ≥ 65 • ≥ 75	Jednorázový	• Měření pulsu • Použití monitoru TK • PPG • Jednosvodový EKG • 12svodový EKG
Komorbidity	• Hypertenze • Spánková apnoe • Prodělaný IM • Obezita • Diabetes • Srdeční selhání • CHOPN • CKD	Intermitentní	• 30–60 s • Puls • 1–4× denně • Použití monitoru TK • PPG • Jednosvodový EKG • Každé 4 týdny: • 12svodový EKG
Biomarkery	• NT-proBNP ≥ 125 ng/l	Kontinuální	• Jednorázový EKG záznamník • 7denní • 14denní
Screening zákazníků	• Při nepravidelném rytmu podle PPG	Kontinuální dlouhodobý	• ILR
Typ screeningu	• Systematický • Příležitostný		
Digitální gramotnost pacienta	• Omezená • Úplná		
Typ přístroje	• Na principu PPG • Na principu EKG		

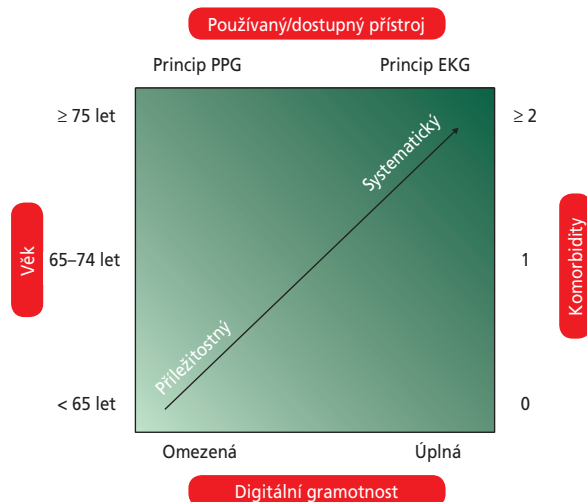
CKD – chronické onemocnění ledvin; EKG, elektrokardiogram; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ILR – implantabilní smyčkový záznamník (implantable loop recorder); IM – infarkt myokardu; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography); TK – krevní tlak.

Obrázek 6 ukazuje doporučený postup při určování nejvhodnější strategie a režimu screeningu pro dotyčného pacienta.

Konsenzuální stanovisko

Systematický screening s intermitentním EKG záznamem ^a je vhodný pro detekci FS u jedinců ve věku ≥ 75 let.	♥
Systematický screening s intermitentním EKG záznamem ^a může být přínosný pro detekci FS u jedinců ve věku ≥ 65 let s komorbiditami zvyšujícími riziko cévních mozkových příhod.	♥
Příležitostný screening FS může být přínosný u pacientů ve věku ≥ 65 let bez komorbidit nebo ve věku < 65 let s komorbiditami.	♥
Při screeningu FS se dává přednost přístrojům fungujícím na principu PPG nebo EKG před palpačním vyšetřením pulsu.	♥
Pro systematický screening FS lze používat přístroje fungující na principu PPG nebo i EKG.	♥
Pokud screeningové vyšetření s přístrojem fungujícím na principu PPG ukazuje na FS, je pro potvrzení diagnózy FS nutno provést vyšetření metodou na principu EKG.	♥
Pokud je během screeningu stanovena diagnóza FS, je nutno pacienty o tom příslušně informovat, zvážit léčbu s použitím OAC a začít ovlivňovat rizikové faktory FS.	♥
Pro zvýšení diagnostické výtěžnosti bez ohledu na symptomy se dává přednost screeningu FS ve více časových obdobích nebo po delší dobu před jednorázovým screeningovým vyšetřením.	♥
Pro FS diagnostikovanou během screeningu je nutno používat termín „screeningem detekovaná FS“ a diagnózu musí potvrdit lékař.	♥

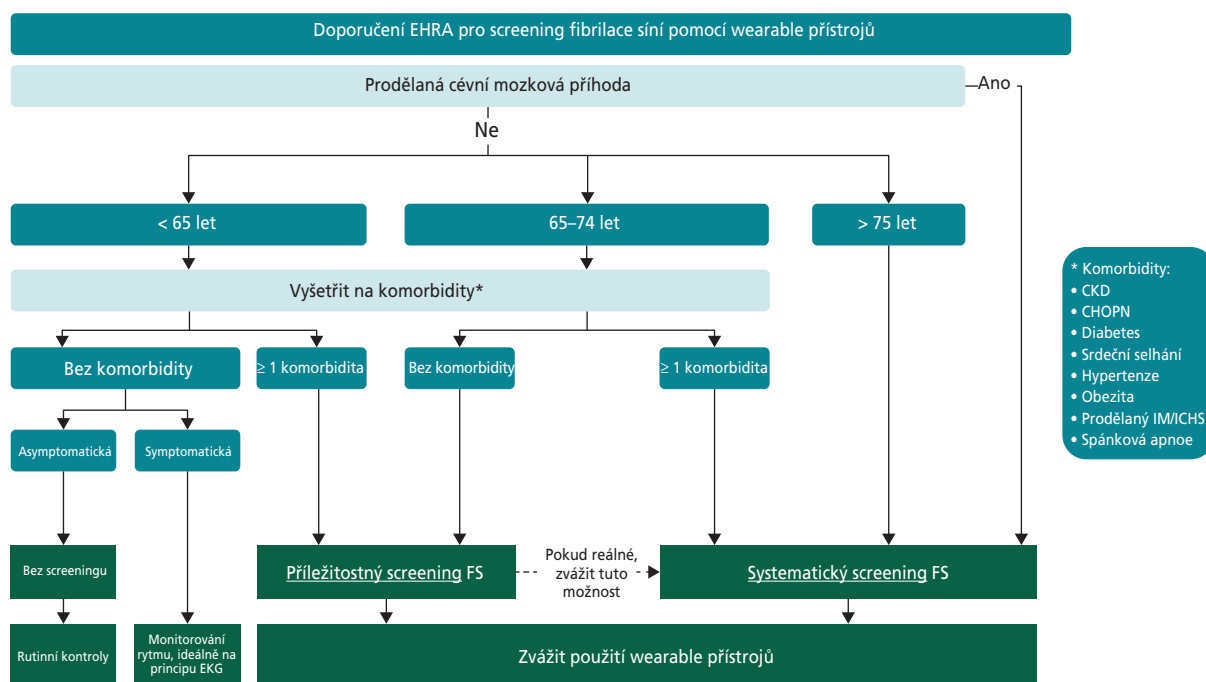
^a Ve studiích používajících intermitentní EKG záznam se tento záznam prováděl dvakrát až čtyřikrát denně po dobu dvou týdnů nebo dvakrát týdně po dobu jednoho roku.



Obr. 5 – Aspekty programu screeningu fibrilace síní (systematického nebo příležitostného) a používané digitální přístroje podle věku, komorbidit a digitální gramotnosti

Názory samotných pacientů a jejich aktivní zájem o používání digitální techniky

Ve většině publikovaných studií zkoumajících názory samotných pacientů na použití digitálního přístroje se jedná o malé vzorky, studie jsou krátkodobé, používají subjektivní hodnocení a zřídka berou v potaz možnou zdravotní újmu a finanční důsledky. Několik studií se soustředilo na význam používání digitálních přístrojů z pohledu pacientů; jednalo se například o studie, které prokázaly, že používání digitálních přístrojů může zlepšit adherenci pacientů k užívání kardiovaskulární medicíny. V nedávno publikované studii s používáním aplikace pro



Obr. 6 – Doporučení EHRA pro screening fibrilace síní za použití digitálních přístrojů. U pacientů po cévní mozkové příhodě je nutno zásadně vždy provádět systematický screening FS, ideálně bezprostředně po příhodě. Protože věk je nevýznamnějším rizikovým faktorem cévní mozkové příhody, jsou doporučení založena na tomto parametru, přičemž nejvyšší riziko je přítomno u jedinců ve věku 75 let a více. U mladších jedinců by mohl být screening žádoucí v závislosti na jejich rizikových faktorech podle skóre CHA₂DS₂-VASc, a navíc i u jedinců s vyšším rizikem, například u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), obezitou a spánkovou apnoí. CKD – chronické onemocnění ledvin; EKG – elektrokardiogram; FS – fibrilace síní; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu.

pacienty s FS v mobilním telefonu (mobile application in atrial fibrillation, mAFA), což byla randomizovaná studie s příslušným zdravotnickým softwarem, se používala speciálně vyvinutá aplikace zahrnující pacientovy edukační programy, sebepéči a strukturované nástroje pro následnou kontrolu. V rámci studie s digitálními přístroji bylo ve srovnání s ramenem s obvyklou péčí pozorováno statisticky významné zlepšení spokojenosti pacientů, adherence k doporučené léčbě, spokojenost s antikoagulací i zvýšená kvalita života.

Možné překážky a nežádoucí účinky

Zájem pacientů by se mohl zvýšit snazším používáním digitálních zdravotních technických prostředků a účastí pacienta je jejich navrhování jako klíčových faktorů pro úspěch digitální techniky. V systematickém přehledu překážek a faktorů usnadňujících plošné zavádění zdravotnické techniky byl zdůrazněn význam účasti a zapojení pacientů současně se zjištěním, že její přijímání se velmi lišilo, přičemž odmítání této techniky dosahovalo až 44 %. Nejčastěji uváděným důvodem pro její odmítání byly pochybnosti o její využitelnosti. Mezi další překážky patřily zdravotní stav, motivace, vnímání její užitečnosti a hodnoty, snadnost ovládání a přístup k digitálním přístrojům.

Existují i další překážky a nežádoucí účinky

- (1) Pacienti se mohou rozhodnout koupit si přístroj bez lékařského předpisu, který nebyl schválen jako

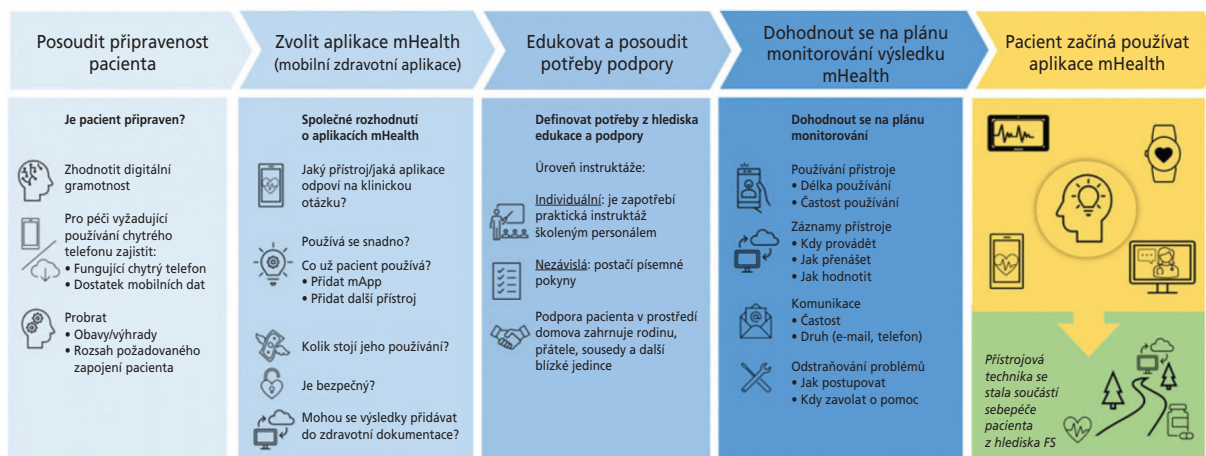
zdravotnický prostředek, a nenabízí tedy optimální diagnostický přínos.

- (2) Úhrada za vynaložené náklady v souvislosti s pořízením digitálního přístroje se liší.
- (3) Soustředění pacienta na self-monitoring může zvyšovat jeho úzkost a znepokojení.
- (4) Mohou existovat obavy ohledně ochrany údajů.
- (5) Ne všichni pacienti mohou nebo se chtějí účastnit péče o sebe sama způsobem, který je nezbytný pro detekci nebo monitorování FS digitálním přístrojem; a
- (6) pro zdravotnický personál může velký objem údajů, nevyžádané záznamy a záznamy přenášené mimo pracovní dobu zvyšovat jeho pracovní zátěž a vyvolávat různé otázky z hlediska práva.

Před zapojením pacienta do oblasti digitálního světa se lze seznámit s jeho různými aspekty shrnutými na obrázku 7. Pro zajištění přijetí a adherence k používání digitálních přístrojů může být přínosné co nejrychlejší zapojení pacientů i poskytovatelů péče do procesu jejich vývoje. Účast obou stran bude zásadní při vývoji aplikací a přístrojů s intuitivními uživatelskými rozhraními, která budou lépe splňovat očekávání pacientů, a zvyšovat tak jejich adherenci k léčbě.

Gramotnost v oblasti používání digitální techniky

Digitální gramotnost, definovaná jak schopnost vyhledávat, nalézat, chápat a ocenit informace o zdraví



Obr. 7 – Zapojení pacienta do péče. FS – fibrilace síní.

z elektronických zdrojů a aplikovat získané poznatky při řešení zdravotního problému, je naprosto nezbytná pro zajištění digitální rovnosti a začlenění pacienta do společenství uživatelů digitální techniky. Digitální gramotnost vyžaduje jak technickou zručnost, tak kognitivní schopnosti. Pacienti s digitální gramotností v oblasti zdraví mají potřebné znalosti pro používání aplikací v chytrém mobilním telefonu nebo jiných podobných přístrojích a pochopení, jak jim nashromážděné zdravotní údaje nebo elektronické zdravotní informace mohou pomoci účinněji zlepšovat svůj zdravotní stav. Schopnost rozvoje digitální gramotnosti v oblasti zdraví ovlivňují proměnné jako věk, úroveň vzdělání, zdravotní stav a socioekonomické postavení. Hodnocení digitální gramotnosti pacienta v oblasti zdraví, pojmenování jejich individuálních potřeb a zlepšování znalostí i dovedností bude pro úspěšné zapojení pacienta i jeho budoucí adhezenci k používání digitálních technických prostředků v oblasti zdraví naprosto zásadní (obr. 7).

Konsenzuální stanovisko

Při zapojování pacienta do používání digitální techniky v oblasti zdraví je vhodné postupovat podle strukturovaného modelu.



Péče o pacienty s fibrilací síní, kteří používají digitální přístroje

Pro pacienty s FS mohou být v oblasti integrované péče včetně monitorování srdeční frekvence a rytmu na dálku, o nichž se hovoří v doporučených postupech, užitečné digitální přístroje. Mobilní telefony mohou mít předinstalované mobilní zdravotní aplikace, jež mohou v případě potřeby pacientovi pomáhat zvládat náročné situace. Tyto aplikace mají být ideálně doporučeny lékařem. Pacientova sebepečce může zvýšit jeho účast v procesu péče a rozhodování. Široké používání digitálních přístrojů pro kontinuální monitorování nebo monitorování podle potřeby vyžaduje nové a přizpůsobené (digitální) infrastruktury, které budou schopny se vyrovnat s novými postupy a zvýšit objem získávaných a přenášených údajů.

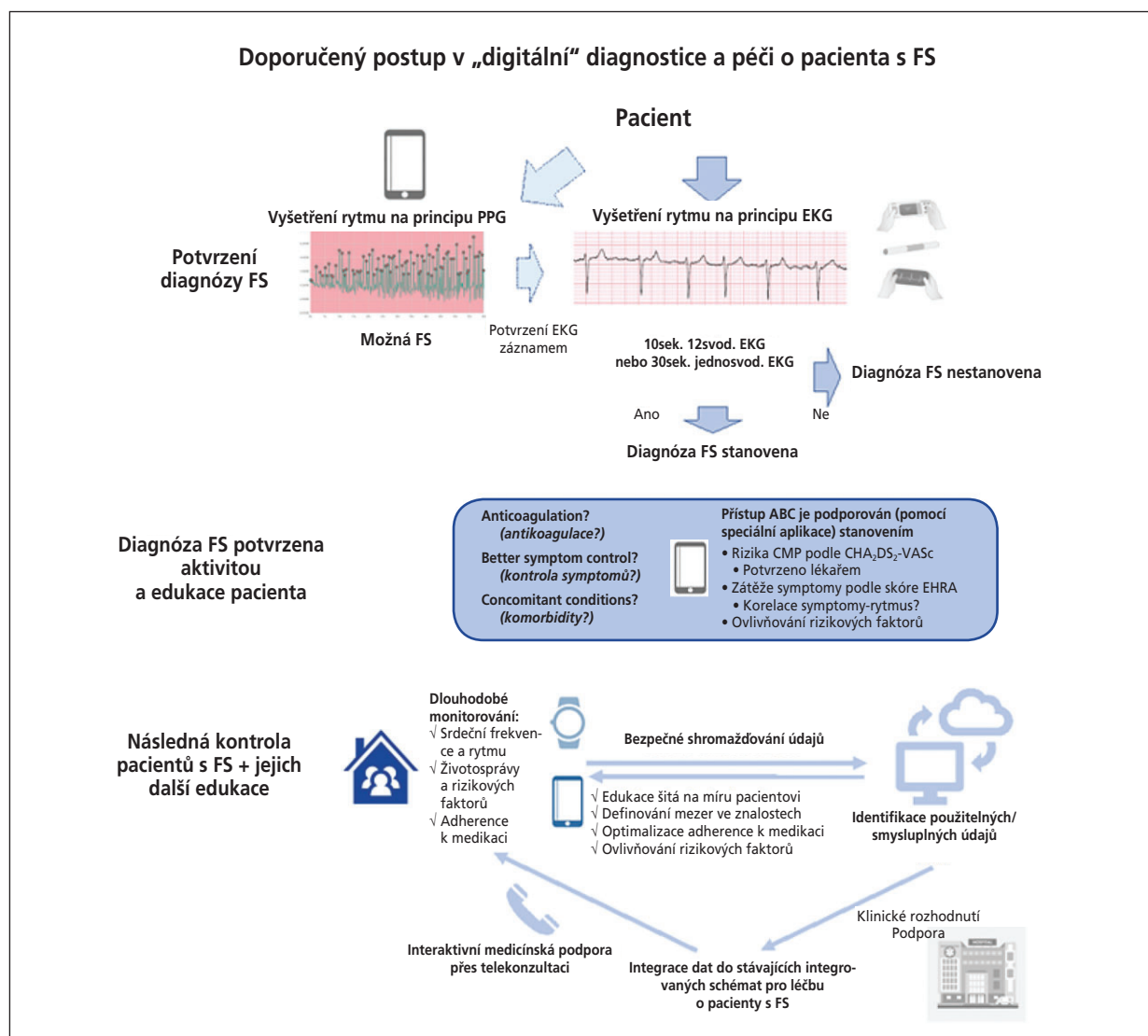
Přechod od screeningu k časnému zahájení péče o pacienta s fibrilací síní

Časná detekce FS umožňuje časné zahájení péče o pacienta s touto poruchou srdečního rytmu, a časné zahájení úpravy rytmu snižuje riziko nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Strategie časně detekce FS musí navazovat na komplexní vyšetření jako nedílná součást integrované péče umožňující zahájení a vedení léčby FS u pacientů s nově stanovenou diagnózou FS. Při tomto přechodu od detekce FS k zahájení časné péče o pacienta s FS může jako jistá podpora posloužit digitální technika (obr. 8).

Aktivity a edukace na téma fibrilace síní

Ukázalo se, že adherence ke strategii integrované péče, pro niž byla zavedena zkratka ABC, je spojena se zlepšením klinického zdravotního stavu pacientů. Jednotlivá písmena zkratky znamenají A (Avoid stroke) = bránit vzniku cévní mozkové příhody; B (Better symptom management) = účinnější léčba symptomů, a C (Cardiovascular and other comorbidity risk reduction) = snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění a jiných komorbidit. Digitální technika může být nápomocná při stanovování rizika cévní mozkové příhody (A), zátěže symptomů a korelace symptomů se srdečním rytmem (B) a při úpravě a ovlivňování současně přítomných rizikových faktorů (C). Průběžná edukace pacientů může probíhat pomocí digitální infrastruktury s dlouhodobým shromažďováním údajů, jež lze řídit inteligentním zpracováváním těchto údajů, a nakonec využita v již zavedeném systému multidisciplinární a integrované péče na klinice pro pacienty s FS.

Do programu mAFA byla zařazena i prospektivní klastrová randomizovaná klinická studie, do níž byli náhodně zařazováni pacienti do skupiny s obvyklou péčí nebo s integrovanou péčí podle strategie ABC. V této studii byla procenta souhrnného sledovaného parametru ischemické cévní mozkové příhody/systémové tromboembolie, úmrtí a opakované hospitalizace nižší ve skupině s intervencí pomocí mobilní aplikace mAFA. V dlouhodobé prodloužené studii zůstaly příznivé účinky ve skupině s intervencí zachovány při vysoké adhezenci (ve shodě



Obr. 8 – Možné využití digitálních přístrojů u pacientů s fibrilací síní. CMP – cévní mozková příhoda; EHRA – Evropská asociace srdečního rytmu; FS – fibrilace síní.

s doporučením každodenní léčby) > 70 % a perzistenci (kontinuitě) > 90 % s užíváním OAC ve skupině s intervencí pomocí mobilní aplikace mAFA a se snížením rizika krvácení (obr. 9).

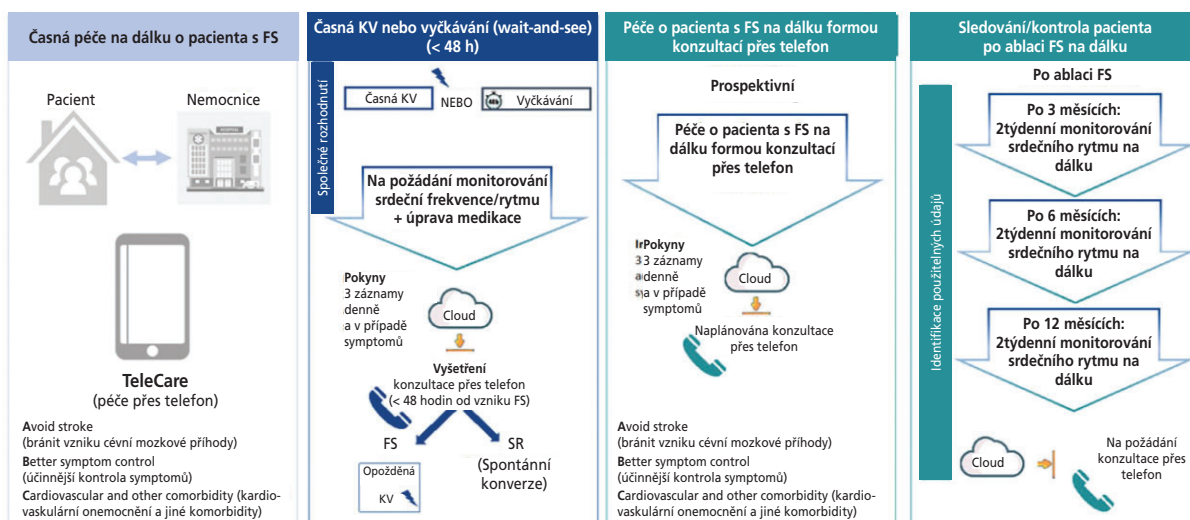
Monitorování rytmu fibrilace síní

I když podle Doporučených postupů pro diagnózu a léčbu FS Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) z roku 2020 nelze metody PPG záznamu použít pro stanovení diagnózy FS, její poměrně běžná dostupnost a nízké náklady z ní činí zajímavý nástroj pro monitorování srdeční frekvence a rytmu pacientů s prokázanou FS. Mezi problémy záznamů přístroji fungujícími na principu PPG patří podhodnocení srdeční frekvence při FS až o 10 tepů/minutu pro nepřítomnost pulsu, nepřesné údaje v případě (například) nedostatečného kontaktu s kůží, aktivita může a její měnící se tonus. Přesné mezní hodnoty pro úpravu frekvence naměřené metodou PPG se v současnosti teprve definují.

Vzhledem k absenci (PPG) nebo náročnosti spojené s detekcí (EKG) vlny P může být stanovení diagnózy běžných tachyarytmií ze síní pomocí přístrojů fungujících na principu PPG i s jednosvodovým EKG záznamníkem obtížné. I když může být těžké najít rozdíly mezi FS, typickým flutterem, síňovou tachykardií a junkční tachykardií, je nutné tyto typy poruch srdečního rytmu při zvažování strategie ablace od sebe odlišit. V případě jednosvodového EKG záznamu z hodinek může detekci vln P usnadnit přiložení hodinek na jiné místo, například na kotník nebo prekordium.

Období kolem kardioverze

U pacientů s FS čekajících na plánovanou kardioverzi nebo u pacientů sledovaných s použitím vyčkávací taktiky na oddělení akutní péče (emergency department, ED) může být dosažení optimální úpravy frekvence náročné. Při snaze o optimalizaci úpravy frekvence v období kolem kardioverze je účinné pravidelné hodnocení úpravy frekvence a použití jednoduchého protokolu preprocedurálního nastavení medikace.



Obr. 9 – Praktické příklady péče o pacienty s FS za použití digitální techniky. Za povšimnutí stojí skutečnost, že pro panely 2–4 stále ještě nebyly provedeny randomizované kontrolované studie, které by měly sloužit jako příklady nepřetržitého zavádění digitálních nástrojů do praxe. Ve všech případech požadované monitorování srdeční frekvence/rytmu na dálku musí záznam digitálním přístrojem ověřit zkušený lékař. FS – fibrilace síní; KV – kardioverze; SR – sinusový rytmus.

Strategie TeleWAS-AF usnadňuje péči o pacienty s FS v období kolem kardioverze formou monitorování srdeční frekvence a rytmu na dálku pomocí digitální techniky, a umožňuje tak nastavení medikace pro úpravu srdeční frekvence na dálku i zajištění spontánní obnovy sinusového rytmu. Obecně platí, že pro použití tohoto přístupu jsou vhodné všichni pacienti ve stabilizovaném stavu, kteří byli dopraveni na ED s nedávno vzniklou symptomatickou FS, u nichž se zvažuje vyčkávací taktika a u nichž lze využít digitální techniky pro monitorování srdeční frekvence a rytmu na dálku. Otázku, zda používání digitální techniky může usnadnit péči o pacienty s FS na ED a snížit zátěž systému ED, v současnosti zkoumá několik studií (obr. 9).

Stav po ablacii

Holterovské monitorování EKG se často používá pro sledování srdečního rytmu 3, 6 a 12 měsíců po ablacii FS s cílem zjistit případnou recidivu této arytmie. Během pandemie onemocnění covid-19 sbíralo několik zdravotnických zařízení zkušenosti s používáním digitálních přístrojů na požádání v rámci kontroly po ablacii FS. V pilotní monocentrické studii byly u pacientů používajících digitální techniku nalezeny tři měsíce po ablacii FS – ve srovnání s pacienty s obvyklou péčí – podobné hodnoty zachytu FS a snížená nutnost dalšího monitorování EKG. Současně je nutno upozornit, že používání většiny přístrojů ještě nebylo validováno pro populaci po ablacii, která přitom může být náchylnější k vzniku jiných síňových tachykardií než FS, jež se mnohem hůře diagnostikují pomocí digitálních přístrojů používajících jednosvodové EKG nebo princip PPG. Starší studie prokázaly, že dva týdny dlouhodobého intermitentního monitorování digitálními přístroji detekovaly recidivu FS účinněji a byly pacienty využívány častěji než krátké kontinuální holterovské monitorování.

Sledování fibrilace síní

Během pandemie onemocnění covid-19 byla ve 40 evropských zdravotnických zařízeních používána strategie digitálního přístupu (na požádání) k péči o pacienty s FS na dálku formou telefonických konzultací. Tento tzv. TeleCheck-AF přístup umožňuje dálkové monitorování srdeční frekvence a rytmu metodou PPG u pacientů s péčí poskytovanou formou konzultací přes telefon. Pacienti byli požádáni, aby používali aplikaci PPG třikrát denně a v případě symptomů jeden týden před telefonickou konzultací. Získané informace byly následně použity během telefonické konzultace (obr. 9). Ze získaných údajů lze soudit na příznivé zkušenosti zdravotnických zařízení i samotných pacientů. Účinek této intervence na klinické výsledky pacientů bude předmětem jedné randomizované kontrolované studie.

Mobilní platformy a systémy podpory

Přes svoji širokou dostupnost nebyla dosud většina mobilních platform a systémů podpory v kontextu FS zhodnocena z hlediska účinnosti a pouze menšina z nich již byla schválena pro použití v Evropské unii (s označením CE). Spolu s konsorciem CATCH-ME vyvinula Evropská kardiologická společnost (ESC) patientskou aplikaci podporující edukaci pacientů, sebedpéči a interakci s poskytovateli zdravotní péče i aplikaci pro poskytovatele péče, která má zjednodušit volbu způsobu léčby a optimalizovat adhezenci k doporučeným postupům pro léčbu FS. Žádná z aplikací dosud nebyla testována z hlediska klinických výsledků. S cílem zlepšit adhezenci k užívání OAC staršími pacienty s FS formou každodenních úkolů pro zlepšení zdravotního stavu jich samotných a jejich vnoučat byla vyvinuta aplikace nazvaná Health Buddies („Zdraví kámoši“). Výsledkem bylo malé zvýšení objemu znalostí a přetrvávající vysoká adhezence k léčbě OAC. Přehled rozhodovacích nástrojů a aplikací pro zdravotníky lze na-

lézt v Doporučených postupech ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní z roku 2020 (2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of AF).

Konsenzuální stanovisko

Postup v péči o pacienty s FS pomocí digitální techniky musí dodržovat strukturu integrované péče, například strategii ABC (Atrial fibrillation Better Care).	
Péči o pacienty s FS pomocí digitální techniky je nutno začlenit do již zavedených postupů v péči o pacienty s FS, kdy se předpokládá účast a zapojení samotného pacienta.	
Ve strukturovaném dálkovém sledování pacientů s již diagnostikovanou FS může být použití digitálních přístrojů přínosné.	
Péče o pacienty s FS formou telefonických konzultací s podporou v podobě monitorování frekvence a rytmu pomocí digitální techniky může představovat alternativu k tradičním konzultacím „z očí do očí“ na klinikách pro ambulantní pacienty s FS a lze ji poskytovat podle preferencí pacienta.	
Při klinickém sledování pacienta po izolaci plicních žil může být intermitentní monitorování rytmu digitálními přístroji vhodné.	

FS – fibrilace síní.

Komorové arytmie a synkopa

Použití digitální techniky může představovat doplňkovou metodu ke klasickému monitorování arytmií, protože s její pomocí lze dokumentovat arytmie na EKG záznamu během symptomatických epizod i během sledování pacienta po léčbě. Samotným pacientem aktivované digitální přístroje nicméně nenahradí pravidelné kontinuální monitorování v případě nereagujících (synkopa) nebo nesnášených (komorové arytmie) příhod. V těchto situacích mají řadu předností implantované monitory srdečního rytmu.

Digitální přístroje fungující na principu EKG mohou potenciálně účinně odlišit KT od supraventrikulární tachykardie (SVT), zatímco PPG nedokáže odlišit komorový od supraventrikulárního rytmu. Softwarové algoritmy ani klinická adjudikace (ověření a potvrzení) diagnózy se zatím v případě komorových arytmií nepoužívají.

Synkopa

Pro vyšetření srdečního rytmu během synkopy se používají implantabilní nebo nositelné přístroje pro kontinuální ambulantní dlouhodobější monitorování. V současnosti používané přístroje typu „direct-to-consumer“ (přímo ke spotřebiteli) nemají pacientem aktivované systémy se smyčkovým záznamem aktivovaným po vymizení synkopy.

Multicentrická studie typu RCT srovnávající použití kapesního přístroje pro EKG záznam vs. standardní péči u pacientů přivezených na ED s palpitacemi nebo se synkopou prokázala vyšší procenta zachytu symptomatických arytmií ve skupině s kapesním EKG přístrojem.

Pády v důsledku synkopy vedou k nehodám, které na dlouhou dobu vyřazují z provozování běžných aktivit zvláště starší osoby. Přístroje s akcelerometry a gyroskopy, jako například chytré hodinky, mohou zjistit pád,

a pokud jejich uživatel nijak nereaguje, mohou spustit nouzové volání o pomoc. Nedávno publikovaná studie naznačila, že senzitivitu těchto přístrojů je nutno zvýšit. Jako užitečné se mohou ukázat být aplikace v mobilech kombinující analýzu údajů z monitorování srdeční frekvence s detekcí pádu, polohou určenou pomocí GPS, videozáznamem se zobrazením pacientova okolí a aplikace schopné vyslat upozornění buď samotným pacientem v případě vzniku symptomů, nebo automaticky v případě zaregistrovaného pádu. Podle jedné starší práce by údaje získané metodami EKG a PPG snad mohly pomáhat předpovídat vznik nervové podmíněných synkop. Je třeba dále zkoumat retrospektivní údaje o základním rytmu po spuštění příhody u hemodynamicky nestabilních pacientů nebo u jedinců se synkopou i možnosti analýzy spojených údajů srdečního rytmu a krevního tlaku.

Komorová tachykardie

Používání digitálních přístrojů pro detekci komorové tachykardie (KT) silně zaostává za používáním digitální techniky v případě FS, a to ze dvou důvodů: (i) setrvalé KT nemusejí být hemodynamicky tolerovány, a zabraňuje tak uživateli spustit záznam a (ii) je nutno zdokonalit diskriminátory tachykardie. Náhlé zrychlení tepové frekvence zjištěné digitálním přístrojem ukazuje na možné paroxysmální tachykardie, ale metoda PPG není s to rozpoznat původ tachyarytmií, a většina digitálních přístrojů fungujících na principu EKG musí být aktivně spuštěna, což nemusí být proveditelné u pacientů netolerujících VT. Výjimkou jsou jednorázové EKG záznamníky s nepřetržitým záznamem. U dalších přístrojů pro EKG záznam si může vysoká zátěž předčasnými komorovými stahy nebo symptomy dokumentované tachykardie se širokým komplexem QRS vyžádat další vyšetření kardiologem vedoucí ke stanovení diagnózy KT.

Objevily se kazuistiky se symptomatickými epizodami VT, zaznamenanými pacienty na jejich kapesních EKG přístrojích nebo chytrých hodinkách. I když bez EKG záznamu lze sotva stanovit diagnózu VT, v jednom případě chůvička (chytrá ponožka), wearable přístroj pro monitorování srdeční funkce, synchronizovaný s chytrým telefonem, zachytil rychlý rytmus kojence a donutil rodiče vyhledat lékařskou pomoc; výsledkem byla diagnóza fascikulární VT.

Komorovou tachykardii obvykle ověřuje a potvrzuje lékař pouze v případě tachykardie se širokým komplexem QRS dokumentované nositelnou digitální technikou a znovu zachycené na EKG záznamu nebo invazivním vyšetřením. V budoucnu může 12svodový systém s funkcemi bluetooth a chytrého telefonu pro EKG záznam a monitorování, schopný analyzovat variabilitu EKG morfologie mezi jednotlivými stahy, zjišťovat ischemii myokardu a vnímavost k letálním arytmiím a 6svodové EKG záznamníky mohou pomáhat přesněji diagnostikovat KT. U symptomatických pacientů bez strukturálního onemocnění srdce může nositelná technika pomáhat dokumentovat arytmie na EKG záznamu při epizodách symptomatických KT a doplňovat klasické monitorování srdečního rytmu.

Vzhledem ke stále intenzivnějšímu používání digitálních přístrojů by náhodně zjištěné tachykardie se širokým komplexem QRS mohly být stále běžnější. Jakýkoli náhod-

ný nález pomocí digitálního přístroje budící podezření na VT musí nutně vést k dalšímu diagnostickému vyšetření.

Tachykardie se širokým komplexem QRS zaznamenaná na nositelném přístroji si musí „vyžádat“ kardiologické vyšetření na základní srdeční onemocnění a spustit další neinvazivní i invazivní pátrání po arytmii. V budoucnu může další vývoj a rozvoj nositelné techniky pomáhat v diagnostice symptomatické VT a rozhodování v klinické praxi. V současnosti se pro záznam epizod VT stále ještě doporučuje provádět klasické kontinuální EKG monitorování.

Konsenzuální stanovisko

Pro záznam epizod VT se dává přednost klasickému kontinuálnímu EKG monitorování rytmu.	
U pacientů se symptomy a bez hemodynamické nestability mohou digitální přístroje fungující na principu EKG doplnit klasické monitorování rytmu.	
Záchyt tachykardie se širokým komplexem QRS digitálním přístrojem si musí „vyžádat“ okamžité vyšetření kardiologem.	

Digitální technika při farmakoterapii antiarytmiky 1. a 3. třídy

Účinky antiarytmik spočívají převážně v rozšiřování komplexu QRS (antiarytmika 1. třídy) nebo v prodloužení intervalu QT (antiarytmika 3. třídy). Obecně platí, že rozšíření komplexu QRS o > 25 % nebo prodloužení korigovaného intervalu QT nad 125 % vstupní hodnoty (nebo QTc nad 500 ms) ve většině případů vyžaduje vysazení nebo snížení dávky antiarytmik. Předčasné komorové stahy a nesetrválá VT by mohly představovat známky bezprostředně hrozících arytmiických fatálních příhod na podkladě VT nebo fibrilace komor. Kvůli obavám z prodloužení QT a polymorfní VT přetrvává spor ohledně bezpečnosti zahájení antiarytmické léčby u ambulantních pacientů.

V některých případech mohou digitální přístroje s funkcí EKG záznamu umožnit podrobnější interpretaci EKG záznamu včetně určení šířky komplexu QRS a délky intervalu QT.

Monitoring intervalu QT

Pro monitorování QTc již bylo americkým FDA schváleno několik digitálních přístrojů (KardiaMobile 6L, AliveCor a Biotel Heart MCOT, Philips), dosud však nebyly publikovány žádné studie na téma zahájení léčby antiarytmiky a titrace jejich dávek. Proto je nutno používat digitální přístroje k monitorování účinků léčiv s opatrností.

Celkově přinesly studie zaměřené na monitorování intervalu QT digitálními přístroji malé a protichůdné výsledky. V malé studii srovnávající wearable systém dálkového monitorování s vizuálním měřením intervalu QT byla prokázána poměrně příznivá přesnost. Nedávno provedená studie srovnávala hodnoty intervalů QT v sinusovém rytmu naměřené při EKG záznamu na chytrém telefonu s 12svodovým EKG záznamem u pacientů užívajících sotalol nebo dofetilid. Záznam z chytrého telefonu dokázal

zachytit prodloužení intervalu QTc, přičemž svod I chytrého telefonu měřil QTc velmi přesně při hodnotě < 500 ms. Naproti tomu u jiných chytrých hodinek s funkcí EKG záznamu bylo měření intervalu QT přesné pouze u 85 % pacientů. Používání algoritmů umělé inteligence v chytrých hodinkách pro vyšetření intervalu QT u pacientů léčených makrolidovými antibiotiky prokázalo pouze dobrou shodu s vizuálním měřením na 12svodovém EKG.

Studie s jednosvodovými digitálními přístroji prokázaly nejednotné výsledky, a pokud by záznam nebyl validován vstupním EKG záznamem, mohl by případně jednosvodový EKG záznam nezachytit důležité informace o intervalech QT. Na začátku měření digitálním přístrojem je nutně individuálně nastavit vektor záznamu a srovnat jej s intervaly z povrchového 12svodového EKG. V případě potenciálně klinicky významného, abnormálního nálezu na EKG záznamu pořízeném digitálním přístrojem je nutno pro jeho potvrzení pořídit povrchový 12svodový EKG záznam.

Lze tedy shrnout, že studií s digitálními přístroji je velmi málo a algoritmy automatické detekce arytmii by mohly nezachytit epizody arytmii. To znamená, že dříve, než bude možno používat wearable digitální přístroje při zahajování léčby antiarytmiky k titraci dávek i v průběhu léčby, bude nutno provést ještě další studie.

Konsenzuální stanovisko

Při zahajování léčby antiarytmiky u ambulantních pacientů může být užitečné monitorovat srdeční rytmus pomocí digitálních přístrojů s funkcí EKG záznamu.	
Po zahájení léčby antiarytmiky u ambulantních pacientů může být užitečné monitorovat symptomatické/asymptomatické epizody arytmie (supraventrikulárních/VT, ektopických stahů) pomocí digitálních přístrojů s funkcí EKG záznamu.	
Pokud digitální přístroj poskytne po zahájení léčby antiarytmiky abnormální EKG záznam, je nutno urychleně natočit 12svodový EKG.	

VT – ventrikulární tachykardie.

Používání digitálních přístrojů u pacientů s dědičnými arytmiogenními onemocněními

Mezi dědičná arytmiogenní onemocnění patří genetické choroby (arytmické syndromy a kardiomyopatie) projevu-jící se velkým spektrem fenotypů, které vyžadují různou intenzitu monitorování. Přínosem digitálních přístrojů u těchto pacientů je snadnost používání, které umožňuje lékařům monitorovat EKG pacientů častěji během každodenních aktivit, ale i ve specifických prostředích/ při známých spouštěcích, například při cvičení, po cvičení, po probuzení, při horečce a při emoční zátěži. Digitální přístroje navíc nabízejí možnost identifikace arytmie během epizody doprovázené symptomy, což může napomáhat při získávání EKG záznamu symptomatických arytmii (např. maligních komorových arytmii vs. supraventrikulárních arytmii) a zpřesňování stratifikace pacientova rizika (např. záchytem nesetrválých VT při hypertrofické kardiomyopatii nebo arytmiogenní kardiopatii); mohou ale i pomoci uklidnit pacienta, pokud příčina jejich symp-

tomů (např. presynkopa) nesouvisí se srdeční arytmií. Studie s digitálními technikou u této pacientské populace náchylné k těžkým arytmiím je nicméně velmi málo a před jejím širším využíváním v klinické praxi bude nutno provést další studie.

Budoucí využívání digitálních přístrojů v klinické praxi souvisí s diagnostikou, detekcí arytmií a monitorováním parametrů EKG vyšetření. Některé dynamické proměnné na ambulantním EKG záznamu mohou ukazovat na určitá genetická onemocnění; jedná se například o interval QT u syndromu dlouhého intervalu QT (long-QT syndrome, LQTS) nebo o EKG obraz typu I z pravých prekordiálních svodů u syndromu Brugadaových (BrS). Čtyřladvacetihodinový kontinuální 12svodový EKG záznam může vést k záchytu spontánního EKG obrazu typu I alespoň jednou za 24 hodin u více než 34 % případů původně klasifikovaných jako „léky navozený BrS“. Při použití ambulantního EKG monitorování byly na EKG zaznamenány specifické charakteristiky LQTS spojené s torsade de pointes (mikro-alternans T vlny).

U pacientů s dědičnými arytmogenními onemocněními jsou již známy spouštěče maligních arytmií, které vyžadují častější EKG záznam a monitorování rytmu:

- LQTS: elektrolytové abnormality, léky prodlužující interval QT, infekční onemocnění covid-19
- LQTS-2: stav po porodu
- BrS: horečka
- QLQTS-1/arytmogenní pravokomorová kardiomyopatie/hypertrofická kardiomyopatie/katecholaminergní polymorfni VT: sportovní aktivita

Studie měření intervalů QT digitálními přístroji přinesly rozporuplné výsledky; viz oddíl o antiarytmických léčivech. Některé možnosti jsou slibné, například použití 6svodového EKG přístroje schváleného pro měření intervalů QT a použití umělé inteligence v digitální technice při zachycování hodnot $QTc \geq 500$ ms. U pacientů s LQTS může zajistit časnou detekci podhraničních hodnot QTc a hodnotit odpověď pacienta na léčbu antiarytmiky. Digitální přístroje tak mohou potenciálně nalézt využití v dálkovém monitorování intervalu QT, nicméně je třeba je ještě dále hodnotit u pacientů s LQTS.

Konsenzuální stanovisko

Digitální přístroje lze používat u pacientů s dědičnými arytmogenními onemocněními při stanovování diagnózy, v detekci arytmií a monitorování parametrů EKG vyšetření.	
Měření intervalu QT digitálními přístroji validovanými pro tento účel může být vhodné u pacientů s LQTS během farmakologické léčby, která by snad mohla prodloužit interval QT, a při expozici pacienta spouštěči (např. v období po porodu, během a po cvičení, při infekčním onemocnění covid-19) a zhodnotit účinnost konkrétního léčiva.	

LQTS – syndrom dlouhého intervalu QT.

Digitální přístroje běžně používané sportovci

Sportovci začali digitální přístroje používat pro účely tréninku, hlavně monitorování srdeční frekvence, již brzy po

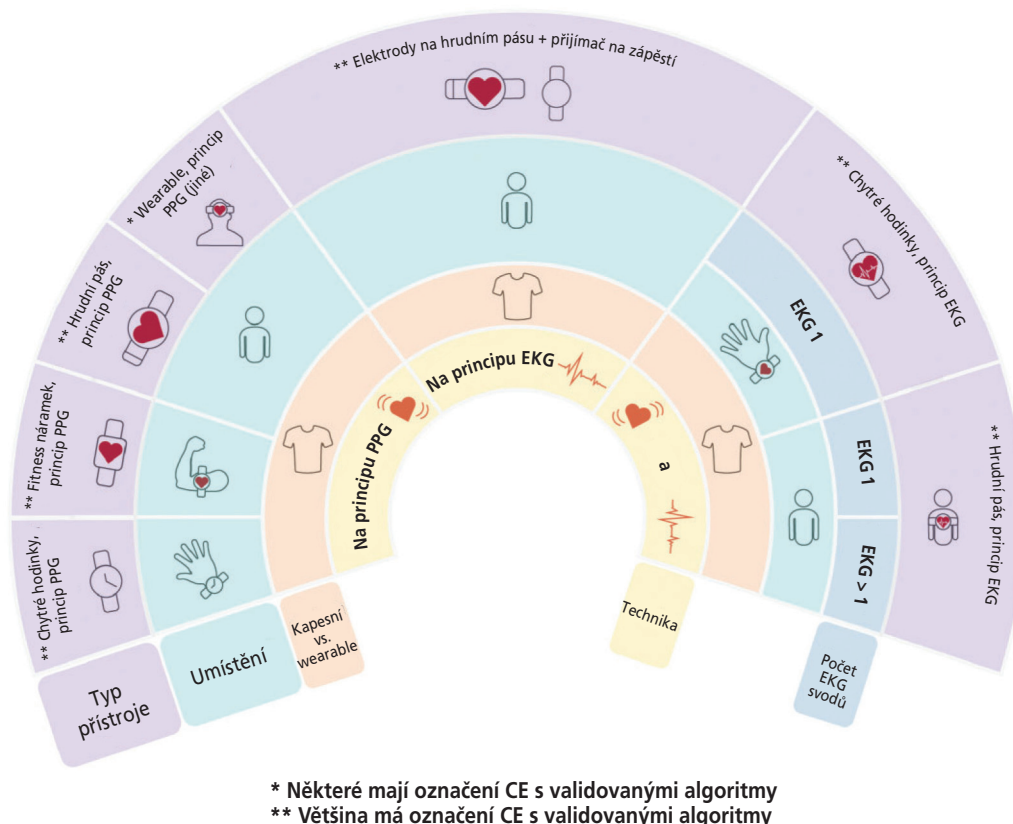
jejich uvedení na trh. V současnosti sportovci často používají pro tréninky a závody nepřeborné množství monitorů srdeční frekvence (heart rate monitor, HRM). Ty jsou vybaveny buď EKG senzory v přístrojích nošených na hrudi, nebo technikou fungující na principu PPG a vestavěnou do přístrojů nošených na zápěstí, paži (např.), čele nebo (s klipem) na uších (obr. 10).

Monitory srdeční frekvence na hrudním pásu sestávají ze dvou částí: elektrokardiografického senzoru umístěného v hrudním pásu, kde přímo měří srdeční elektrickou aktivitu, a přijímače (receiveru) na zápěstí, kde se zobrazují hodnoty srdeční frekvence. Srdeční frekvence se měří počítáním intervalů RR bez EKG záznamu. Oproti holterovským monitorům jako zlatým standardem zaznamenávají tyto přístroje kmit R s vysokou přesností. Mezi jejich hlavní limitace patří artefakty vznikající interferencí mezi pásem a přijímačem – často v důsledku nedostatečného kontaktu, interakcí mezi podprsenkou a pásem u sportovkyň – a celkové nepohodlí při nošení.

Přístroje fungující na principu PPG a nošené na zápěstí, paži, čele nebo na uších jsou menší, příjemnější na nošení a stojí méně, proto jsou přes jejich menší spolehlivost rozšířenější. Hlavním faktorem určujícím přesnost měření srdeční frekvence jsou algoritmy používající filtraci šumu a vypočítávající srdeční frekvenci z údajů získaných metodou PPG, často se ovšem jedná o uzavřené systémy. Validační studie s použitím holterovských monitorů sloužících jako kontroly prokázaly vysokou kvalitu přístrojů umístěných na hrudním pásu (přesnost > 0,90) ve srovnání s monitory nošenými na zápěstí a fungujícími na principu PPG (vysoce různorodá přesnost v rozmezí 0,36–0,99). Žádný z těchto přístrojů není určen pro použití jako HRM v oblasti medicíny během zátěže. Někteří sportovci přesto mohou vyhledávat lékařskou pomoc pro vysokých (nebo extrémně) nízkých hodnotách srdeční frekvence na svých monitorech, ať již v přítomnosti symptomů, nebo bez nich. Jak sportovci, tak zdravotníci musejí kriticky zhodnotit a ověřit zjištěné údaje, zvláště v případě použití metody PPG při zátěži. Abnormální hodnoty srdeční frekvence je nutno potvrdit prostou palpací tepu a ideálně EKG záznamem (obr. 12). Přidání (jednosvodového) EKG záznamu na HRM představuje významný pokrok; některé tyto přístroje nabízejí třísvodový EKG záznam z končetin. Potvrzení původně naměřených hodnot elektrokardiogramem je obzvláště důležité v případě bradyarytmií kvůli korekci tepu nezachyceného digitálním přístrojem. Další parametry zaznamenávané digitálními přístroji, jako jsou variabilita srdeční frekvence, akcelerace, poloha těla, teplota a saturace krve kyslíkem, sice mohou být cenné při monitorování sportovců, v tomto textu se však jimi nebudeme zabývat.

Diagnostické scénáře u sportovců s abnormálními hodnotami srdeční frekvence a/nebo s podezřením na arytmie

Existují scénáře, podle nichž může být monitorování srdeční frekvence při současně dostupné digitální technice u sportovců užitečné. Rozlišujeme dva základní scénáře, pro něž představujeme dvě diagnostická schémata (obr. 11): (A) sportovec s abnormálními hodnotami zaznamenanými na HRM (tachyarytmie nebo bradyarytmie) a (B)



Obr. 10 – Přehled digitálních přístrojů pro sportovce. PPG – fotoplethysmografie (photoplethysmography).

symptomatický sportovec s podezřením na arytmií: možné použití monitoru srdeční frekvence.

Oficiální stanoviska odborných společností přinášejí doporučení, někdy horní hodnoty aktivity a/nebo srdeční frekvence, pro pacienty se známými arytmiickými syndromy nebo s potenciálně arytmogenními onemocněními, kteří provozují odpočinkové aktivity nebo sporty na vrcholové úrovni. U těchto pacientů lze přístroje typu HRM – ideálně přístroje, které se na tělo upevňují pomocí hrudních pásů spíše než technika fungující na principu PPG – použít k monitorování maximálních hodnot srdeční frekvence nastavených jejich lékařem (obr. 12).

Konsenzuální stanovisko

Když sportovci vyhledají lékařskou péči pro abnormální srdeční frekvenci zachycenou na běžném HRM, musí – k odlišení podezřelého šumu arytmií od oversensingu – naměřené údaje kriticky zhodnotit zkušený lékař (zvláště v případě záznamu metodou PPG).	♥
U sportovců používajících HRM je nutno abnormální naměřené hodnoty potvrdit EKG záznamem.	♥
V případě abnormálního výsledku vyšetření srdce nestačí pro stanovení diagnózy pouze neprofesionální přístroje pro měření srdeční frekvence: výsledek musí nutně potvrdit EKG záznam.	♥

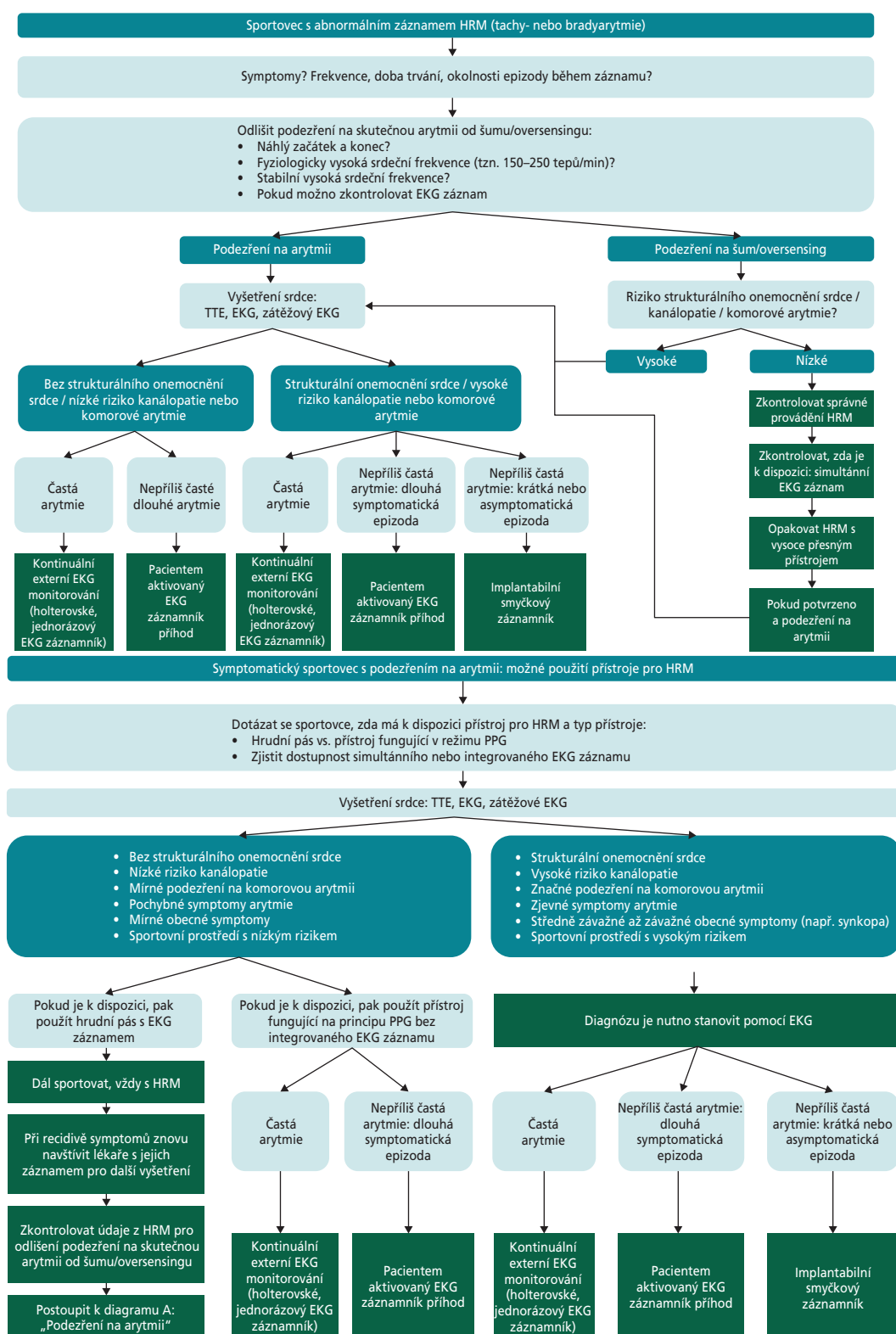
HRM – monitor srdeční frekvence (heart rate monitor); PPG – fotoplethysmografie (photoplethysmography).

Zpracování zdravotních údajů – Obecné nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation)

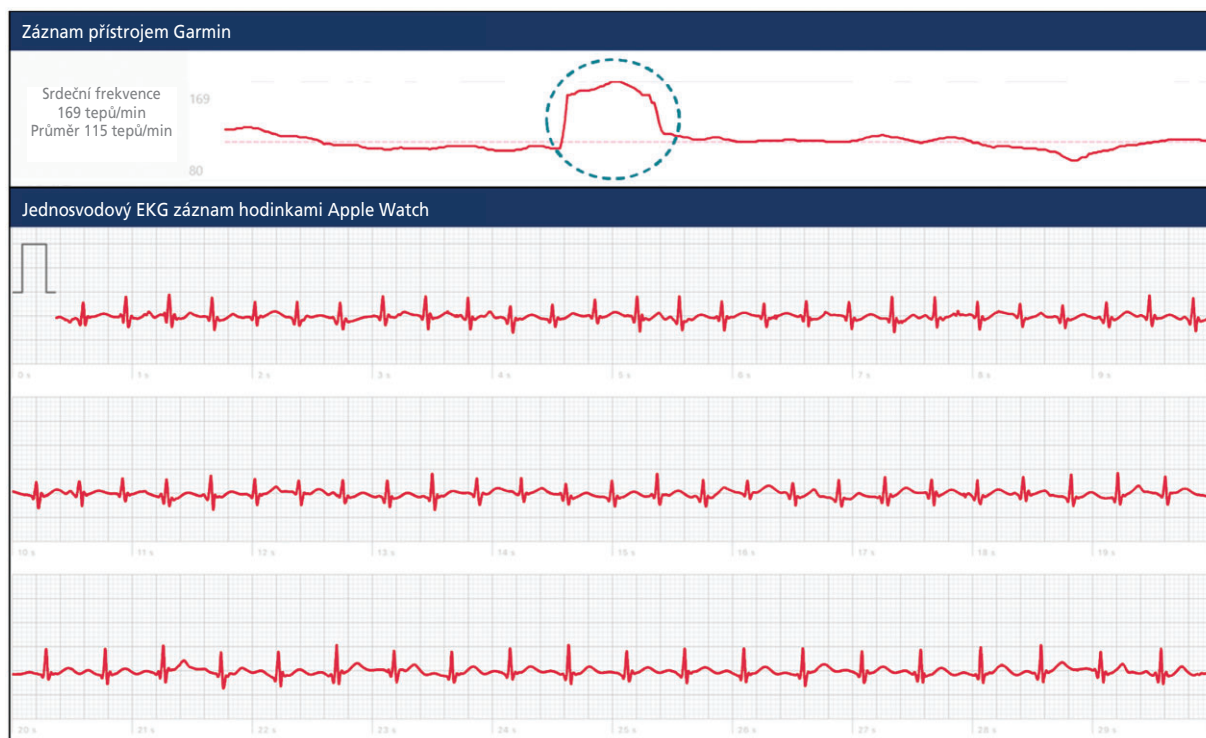
Použití digitální techniky a wearables pro monitorování a léčbu arytmií předpokládá zpracovávání (například shromažďování a interpretaci) velkého objemu jednotlivých údajů. Pokud je použití této přístrojové techniky určeno i pro zpracovávání osobních údajů a pokud je provádí kontrolor údajů nebo zpracovatel údajů (společnost nebo organizace) se sídlem v EU, pak se na tyto aktivitu vztahují zásady Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation, GDPR). Protože jsou údaje někdy ukládány na servery v různých zemích, je nutno počítat s přeshraničním přenosem velkého množství údajů. Při přenosu údajů v rámci EU je zajištěna vysoká míra jejich ochrany. Problémy vyvstávají, pokud mají být údaje přeneseny do země mimo EU, pak je požadována smlouva (zaručující stejnou míru ochrany údajů) nebo výslovný souhlas subjektu údajů.

Dokument GDPR vstoupil v platnost 25. května 2018 jako reakce na technický pokrok vyžadující aktualizovaný a přísnější evropský právní rámec ochrany údajů. Nedořezování těchto požadavků může být spojeno s vysokým finančním postihem (uloženým dozorovými orgány).

Údaje zaznamenané a/nebo přenesené digitální a wearable technikou se týkají hlavně zdraví, a to tělesného i duševního. V dokumentu GDPR se zdravotní



Obr. 11 – Diagram diagnostických scénářů u sportovců s (A) abnormálním záznamem z monitoru srdeční frekvence (heart rate monitor, HRM) a/nebo (B) s podezřením na arytmii. EKG – elektrokardiogram; HRM – monitor srdeční frekvence (heart rate monitor); PPG – fotopletysmografie (photoplethysmography); TTE – transtorakální echokardiogram.



Obr. 12 – Sportovec s náhlým zrychlením srdeční frekvence doloženým na monitoru srdečního rytmu. Sportovec (48letý muž) se dostavil na kliniku s palpitacemi během tréninku na rotopedu, kdy došlo se zrychlení srdeční frekvence ze 120 na 180 tepů/minutu bez jakýchkoli zjevných spouštěčů. Jeho hrudní pás (Garmin Edge 1030) zaznamenal náhlý vznik epizod shodujících se se subjektivně vnímanými palpitacemi. Vzhledem ke známé přesnosti hrudního pásu a současné přítomnosti symptomů ukazoval záznam na pravděpodobnou arytmiu. Protože vyšetření srdce vyloučilo jeho strukturální onemocnění a epizody byly delší (viz schéma A), bylo nutno získat EKG záznam aktivovaný samotným pacientem. Pacient náhodou používal i chytré hodinky AppleWatch 4 a byl požádán, aby při recidivě symptomů a/nebo zrychlení srdeční frekvence aktivoval EKG záznam (viz schéma B, scénář vlevo). Pacient se dostavil na kliniku se záznamem získaným po náhlém skokovém zvýšení srdeční frekvence, přičemž zároveň popsal palpitace (modrý kruh s tečkovanou čarou), což potvrdilo epizodu SVT (zrušenou na konci záznamu). SVT – supraventrikulární tachykardie.

údaje označují jako „citlivá“; jejich zpracovávání vyžaduje nejvyšší stupeň ochrany. Zpracovávání zdravotních údajů je obecně zakázáno, nicméně některé okolnosti umožňují tento zákaz porušit (viz čl. 9, odst. 2 GDPR). Zpracovávání údajů z digitálních přístrojů, kdy jsou tyto údaje nezbytné pro poskytování zdravotní péče (detekce a léčba arytmií) a pacient s jejich zpracováváním v souvislosti s léčbou vyslovil souhlas, je v mezích zákona. Pokud se přístroj použije v rámci výzkumného protokolu, musí být podle zákona zpracovávání údajů nezbytné pro provádění daného výzkumu při přijetí specifických opatření na ochranu základních práv a zájmů předmětu údajů. Pokud by však účel zpracování údajů překračoval tyto limity (komerční zájmy sledované různými společnostmi), pak je nutný pacientův svobodný a informovaný souhlas; písemný souhlas není vyžadován, ale kontrolor údajů musí prokázat, že zainteresovaná osoba se zpracováním údajů svobodně souhlasila. Pokud se například společnost dodávající do nemocnic digitální techniku dohodne s poskytovatelem péče, že smí shromažďovat a používat údaje identifikovatelných pacientů pro vlastní účely společnosti, je informovaný souhlas požadován.

Zdravotníci, zdravotnické organizace a společnosti podílející se na používání digitálních přístrojů a wearables mají ve své úloze kontrolora nebo zpracovatele významné

povinnosti ohledně ochrany údajů; tyto povinnosti je nutno jednoznačně vymezit v dohodě o zpracovávání údajů, stejně jako cíl a způsob zpracovávání údajů. Celý „cyklus zpracovávání údajů“ musí být transparentní a podroben zhodnocení důsledků tohoto cyklu na důvěrný charakter údajů, které mezi jiným posuzuje, zda jsou dodržovány principy specifikace účelu (není další zpracovávání neslučitelné s definovaným účelem?) a minimalizace údajů (jsou skutečně shromažďovány pouze údaje potřebné pro uvedený účel?), stejně jako účast úředníka pověřeného ochranou údajů.

Významná část dokumentu GDPR je věnována právům subjektu údajů (kapitola III), jako je právo na informování o shromažďovaných údajích, o délce jejich uchování, o určených osobách, které je smí používat a tak dále. Další práva se týkají např. přístupu k údajům a jejich vymazávání. V případech porušení důvěrné povahy údajů musejí být osoby, jichž se to týká, vyrozuměny do 72 hodin (obr. 13).

Konsenzuální stanovisko

Pro shromažďování nebo zpracovávání individuálních údajů občanů EU digitálními přístroji je nutno zajistit dodržování požadavků Obecného nařízení o ochraně osobních údajů (General Data Protection Regulation, GDPR).





Obr. 13 – Zpracovávání zdravotnických/zdravotních údajů

Další vývoj

Pro stanovení diagnózy FS v současnosti již postačuje 30sekundový jednosvodový EKG záznam. Doporučené postupy ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní z roku 2020 (2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of AF) sice stále ještě zmiňují vizuální interpretaci jednosvodových záznamů z kapesních EKG záznamníků, ale přesnost algoritmů automatické interpretace jednosvodového EKG záznamu a záznamu metodou PPG se rychle zdokonaluje. Přesnost automatické interpretace záznamů z kapesního EKG záznamníku i přístrojů fungujících na principu PPG může být jednou taková, že pro stanovení diagnózy FS už nebude povinná vizuální interpretace záznamu.

Umělá inteligence již byla použita k predikci rizika dysrytmii podle elektronických zdravotních záznamů, k vyhledávání pacientů se (EKG záznamu) skrytým LQTS, k predikci rizika vzniku FS analýzou EKG záznamu v sinusovém rytmu nebo k hodnocení klinicky významného prodloužení QTc podle záznamů z kapesního EKG záznamníku. Strojové učení se bude perspektivně využívat v diagnostice srdečního rytmu; jeho výsledky je však nejdříve nutno řádně validovat u různých patientských populací a musejí být reprodukovatelné v různých prostředích.

Oblast, ve které neustále probíhá vývoj, je bezkontaktní monitorování rytmu. Metoda fotopletysmografie s videozáznamem detekuje a analyzuje PPG údaje shromažďované kamerou mobilního telefonu z obličeje uživatele. Je prokázáno, že tento typ fotopletysmografie koreluje s výsledky kontaktní PPG stejně jako s EKG záznamem pořizovanými současně u jednotlivých uživatelů;

nověji bylo rovněž prokázáno, že ji lze používat i při screeningu několika jedinců na jednom videozáznamu. Pokrok dosažený v této oblasti naznačuje další perspektivy využívání uvedené techniky pro masový screening FS v ambulantním prostředí. Současným omezením je požadavek, že osoby musejí být při screeningu v klidu, aby se kamera mohla správně zaostřit; dalšími dosud nevyjasněnými otázkami jsou soukromí a do jisté míry důvěrná povaha výsledku vyšetření. Výzkum v poslední době navíc prokázal, že běžně používané chytré reproduktory (smart speakers) lze přeměnit na aktivní sonary s krátkým dosahem, schopné měřit srdeční frekvenci a změny v intervalech mezi jednotlivými tepy u hospitalizovaných pacientů; prokázalo se, že přesně detekují zástavu srdce. Mezi možnostmi využití této techniky patří bezkontaktní monitorování srdečního rytmu v nemocnici u nakažlivých osob v karanténě nebo u jedinců s popáleninami i bezkontaktní monitorování srdečního rytmu v domácím prostředí pro screening a pátrání po běžných arytmiích, jako jsou FS nebo zástava srdce.

Přístroje pro monitorování rytmu mohou být vybaveny senzory schopnými sledovat i další parametry, jako jsou denní aktivity, spánek, saturace krve kyslíkem atd., což může přispívat k zahlcování přístrojů údaji. Stejně jako při dálkovém monitorování implantabilními elektronickými přístroji v kardiologii mohou být vyvinuty algoritmy fungující v cloudovém prostředí, jež budou zahrnovat různé diagnostické parametry hodnocené pomocí skórovacího systému a usnadňovat tak interpretaci záznamu a umožňovat stratifikaci rizika a triáž pacientů podle získaných údajů.

Přibývá důkazů, že systematický screening FS u vysoce rizikových populací (např. osob ve věku > 75 let) může

snížit incidenci cévních mozkových příhod, a šetřit tak náklady ve zdravotnictví. Časný záchyt FS umožňuje časně zahájení léčby, což se v případě klinicky detekované FS ukázalo být výhodné. Služby typu „telecare“ (péče přes telefon) budou nejspíše hrát stále větší roli v logistice, např. provádění nízkonákladového screeningu FS pomocí různých aplikací s PPG, následně potvrzovaných pomocí jednorázových EKG záznamníků. Tyto „telecare“ služby snižují zátěž kardiologů v oblasti diagnostiky, kteří se tak mohou v případě potvrzené arytmie soustředit na péči o pacienty a jejich léčbu.

Největším problémem většího rozšíření a využívání nové techniky jsou vysoké náklady, které i nadále představují pro řadu komunit po celém světě značnou překážku. Dalším klíčovým faktorem pro její úspěšné využívání bude vyšší gramotnost pacientů i zdravotnického personálu v oblasti digitální techniky; proto je třeba vynaložit další úsilí na edukaci v tomto směru. Je třeba vyjasnit i některé právní aspekty nevyžádaných záznamů zaslaných zdravotnickému personálu. Základem pro zajištění dostupnosti, rovnosti, úhrady ze systému zdravotního pojištění a práv všech zúčastněných v oblasti využívání digitální techniky ve zdravotnictví je spolupráce tvůrců zdravotní politiky, příslušného průmyslového odvětví a odborníků ve výzkumu.

Závěry

Obecně již bylo různých digitálních přístrojů pro monitorování srdečního rytmu vyvinuto dost a při rychlém tem-

pu vývoje nových přístrojů a technik budou dále přibývat. V tomto praktickém návodu jsme představili několik možností využití nových přístrojů pro časnou detekci arytmií, stanovení diagnózy i péče o pacienty s arytmiemi; popsali jsme ale i některé překážky využívání této techniky. Je rovněž jasné, že i když je k dispozici velký objem údajů získaných od pacientů s FS, jsou jiné typy arytmií zatím méně probádané.

V budoucnu se na většině klinik kardiologie pravděpodobně budou informace a údaje přenášet hlavně v digitální formě a digitální přístroje budou mít další monitorovací funkce. Doufáme, že tento dokument bude sloužit jako praktický průvodce pro všechny zdravotníky se zájmem o monitorování srdečního rytmu.

Doprovodný materiál

Doprovodný materiál je dostupný online na webové stránce časopisu Europace v rámci originálního článku.

Literatura*

1. Svennberg E, Tjong F, Goette A, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. Europace. 2022 Apr 3;euac038. doi: 10.1093/europace/euac038. Epub ahead of print. Erratum in: Europace. 2022 May 09.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

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

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. Složení: Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známými účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAf) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být 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 užít jednorázovou nasyovací dávku 10mg 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 antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablečném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulancii vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií 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 systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/ nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvracení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 16.2.2022 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-0391

Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



Dávkování 1x denně¹

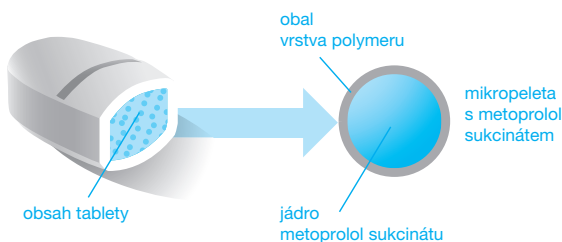
Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropellet s jantranem metoprololu. Každá mikropelleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropellety 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 succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprolol tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární 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 dít. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom, 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 monoaminooxidázy; 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

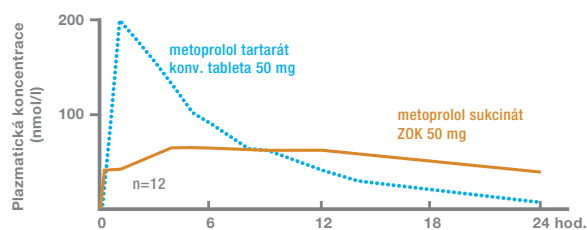
100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



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; současně užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 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



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

Kardio

Ze života společnosti

Zprávy o knize



MUDr. Jan Bytešník, CSc., pětasedmdesátníkem



V letošním roce se dožívá 75 let dlouholetý pracovník IKEM v Praze a jeden z nestorů české arytmologie, MUDr. Jan Bytešník, CSc. Narodil se 24. 5. 1947 v Praze. Na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy promoval v roce 1971 a začal pracovat na anesteziologicko-resuscitačním oddělení nemocnice v Kolíně. Po roce přestoupil na interní oddělení nemocnice v Jaroměři, kde strávil celkem sedm let, z toho dva roky na pozici zástupce primáře. V té době měl možnost získat praktické zkušenosti z vnitřního lékařství, které jsou pro kardiologa nenahraditelné. Od roku 1979 začal pracovat na tehdejší II. interní výzkumné základně IKEM, předchůdkyni nynější Kliniky kardiologie. Počátkem 80. let vedl jedno z lůžkových oddělení a od roku 1987 do roku 2005 byl vedoucím lékařem antiarytmické jednotky se samostatným lůžkovým oddělením. Po přestěhování do novostavby IKEM byla v rámci reorganizace lůžková jednotka zrušena a bylo vytvořeno virtuální Oddělení arytmologie, které využívá lůžkový fond kliniky podle závažnosti stavu pacienta.

Od počátku práce v IKEM se Jan Bytešník zapojil do výzkumné činnosti. Již v roce 1981 získal 1. místo na Dnu mladých výzkumníků (Česká kardiologická společnost). V roce 1986 obhájil disertační práci (CSc.) na téma „Klinická srdeční elektrofyzilogie u tachyarytmií“. V 80. letech absolvoval též důležitý roční studijní pobyt ve švédském Göteborgu. Je autorem či spoluautorem více než 250 odborných sdělení z oblasti diagnostiky a léčby poruch srdečního rytmu a autorem monografie *Arytmie v medicínské praxi* (1999). Kromě toho se podílel autoricky na 15 kapitolách kardiologických monografií. Byl členem redakční rady časopisu *Cor et Vasa* (1992–2007) a redakční rady časopisu *Intervenční a akutní kardiologie*. Několik let byl recenzentem čtyř zahraničních kardiologických časopisů, včetně *European Heart Journal*. Po celých dvacet let byl členem Vědecké rady IKEM (2001–2021).

Jan Bytešník byl počátkem 90. let jedním ze zakládajících členů pracovní skupiny pro arytmie. Tehdy existovala pouze pracovní skupina pro kardiostimulaci, kterou vedl prof. Kamarýt. Z iniciativy prof. Lukla se sešla ustavující schůze nové skupiny v restauraci hotelu Zámek ve Velké Bystřici u Olomouce, kde se konalo sympozium s arytmologickou problematikou. V následujících letech došlo k dohodě se skupinou pro kardiostimulaci o splynutí a vznikla pracovní skupina pro arytmie a kardiostimulaci. Jednou z hlavních rolí této skupiny bylo vyjednávání o úhradách implantací kardioverterů-defibrilátorů. Při těchto jednáních vznikl požadavek na tzv. meziústavní indikační komisi, která schvalovala všechny indikace k implantaci těchto přístrojů. Jan Bytešník byl od roku 1996 do roku 2010 jejím předsedou a zasloužil se tak významnou měrou o rozšíření tohoto způsobu léčby a také o vznik registru implantací ICD, který nejprve vedl osobně a později, když začala registr spravovat IBA MUNI v Brně, byl jeho odborným garantem. Po dvě funkční období byl také předsedou Pracovní skupiny pro arytmie a kardiostimulaci (1997–2001). Kromě toho byl Jan Bytešník řadu let členem výboru ČKS a od roku 1990 zastával po dvě funkční období funkci vědeckého sekretáře. Od roku 2007 je čestným členem ČKS.

Jan Bytešník je v české lékařské veřejnosti znám především v souvislosti s pionýrskými výkony v oblasti nefarmakologické léčby arytmii. Byl členem týmu, který v IKEM v roce 1984 implantoval první kardioverter-defibrilátor u nás. Účastnil se i prvních ablací AV uzlu, které se prováděly u symptomatických pacientů se supraventrikulárními arytmiiemi jako paliativní výkon. V roce 1992 proběhla z jeho iniciativy první selektivní katetrizační ablace přídavné dráhy u dospělého pacienta pomocí radiofrekvenčního proudu. Postupně se tento způsob léčby začal rozšiřovat a Jan Bytešník provedl i první cílenou ablací komorové tachykardie u pacienta se strukturálním postižením srdce. Další prioritou byla první implantace ICD se zavedením endovazálních elektrod nebo první implantace ICD s možností srdeční resynchronizační léčby. Podílel se na zavádění mapování komplexních arytmii, včetně mapování na povrchu srdce při kardiochirurgických výkonech a cílené chirurgické léčbě komorových arytmii. Po několik let byl členem lékařského konzilia, které pečovalo o zdraví prezidenta republiky Václava Havla.

Osobně vděčím Janu Bytešníkovi za to, že jsem po návratu z Velké Británie na jaře 1996 dostal šanci pracovat v IKEM. Nebýt jeho, asi bych zůstal v zahraničí. Tehdy bylo provádění katetrizačních ablací stále v počátcích svého rozvoje, fungovalo pouze pět center a vznikala další. Bylo potřeba zajistit výuku nových lékařů. Společně jsme začali pracovat na myšlence organizace jakéhosi workshopu, kde by pozvaní operatři předvedli v živém přenosu strategie a provedení jednotlivých výkonů. Tak se zrodil první pražský workshop o katetrizačních ablacích, který měl premiéru v roce 1998. Prvními hosty byli Edward Rowland z Londýna a Paolo Della Bella z Milána. Celkem byly provedeny tři živé přenosy a koncept workshopu nadchl

mnoho účastníků od nás i ze zahraničí. Již druhý ročník navštívilo více zahraničních hostů než tuzemských a postupně se začala organizace workshopu profesionalizovat. Po 25 letech je workshop jednou z nejvýznamnějších akcí tohoto druhu na světě. Postupně navštívilo Prahu více než 150 členů mezinárodní „faculty“ a bylo provedeno více než 250 živých přenosů. Pražský workshop přispěl významnou měrou k výchově mnoha odborníků z řady zemí.

Velkou zásluhou Jana Bytešníka bylo založení Nadačního fondu Moderní léčba arytmií v roce 1995. Až do roku 2018 byl předsedou tohoto fondu, který umožnil kromě sponzorování pražských workshopů financovat nákupy zdravotnické techniky a podporovat mladé lékaře na zahraničních stážích a kongresech. Fond se podílel na celé řadě dalších vzdělávacích aktivit a přispěl tak velkou měrou k rozvoji arytmologie nejen v IKEM, ale i v celém regionu.

V posledních letech se Jan Bytešník věnoval převážně implantacím přístrojů a ambulantní činnosti. Bohužel progresující závažná porucha zraku jej postupně diskvalifikovala z klinické činnosti a omezuje jej i v zálibách, jako je čtení knih a rekreační sportování.

Rád bych touto cestou Janu Bytešníkovi popřál k významnému životnímu jubileu jménem všech spolupracovníků z Kliniky kardiologie IKEM v Praze vše nejlepší, zejména co nejméně neduhů. Současně bych mu chtěl poděkovat za jeho mnohaletou práci pro toto pracoviště, pro celý IKEM a pro českou kardiologii.

*Josef Kautzner,
přednosta Kardiocentra a Kliniky kardiologie,
IKEM, Praha*

MUDr. Jan Bytešník, CSc., slaví životní jubileum

MUDr. Jan Bytešník, CSc., je pro všechny české kardiology i pro lékařskou veřejnost obecně velmi dobře známým arytmologem. Dlouhou řadu let se naprosto zásadním způsobem podílel na vývoji diagnostiky a léčby poruch srdečního rytmu. Jeho životní dráhu velmi pečlivě a hezky shrnul v předcházející laudaci jeho dlouholetý přítel a šéf, profesor Kautzner.

Za výbor České kardiologické společnosti a osobně se připojuji k poděkování za ohromnou spoustu práce, tisíce léčených nemocných a řadu významných prvenství v léčbě arytmií. MUDr. Jan Bytešník přispěl také jednoznačně

k mezinárodnímu věhlasu české arytmologie aktivní účastí při organizaci řady odborných akcí, z nichž pražský workshop katetrizačních ablací oslavil již 25. výročí. Osobně mohu ještě dodat, že Honza Bytešník byl vždy vstřícným kolegou a kamarádem, který zůstal skromnou a přátelskou osobností. Přejeme mu, ať se zdraví zlepší, jak jen bude možné, a každé další setkání bude potěšením pro obě strany tak, jak tomu bylo pokaždé i dříve.

Srdečně, Michael Aschermann



Primář MUDr. Petr Tax sedmdesátiletý



Počátkem května tohoto roku slaví prim. MUDr. Petr Tax své sedmdesátiny. Narodil se v Praze, po ukončení základní školy vystudoval střední školu na Zatlance a pak Fakultu dětského lékařství Univerzity Karlovy, kde absolvoval v roce 1976. Po promoci nastoupil na dětské oddělení příbramské nemocnice, ale ihned po absolvování vojenské služby v roce 1977 byl přijat profesorem Šamánkem do právě vzniklého Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice Motol.

Tam se již záhy začal věnovat s velkým zájmem invazivní kardiologické diagnostice. V katetizační laboratoři mu, vedle profesora Milana Šamánka, byl dlouholetým učitelem i profesor Stanislav Tůma, pozdější přednosta Kliniky zobrazovacích metod FN Motol. Petr Tax si vypracoval osobitý katetizační styl založený na důkladné rozvaze a maximální opatrnosti, styl, který spolu s dokonalými znalostmi katetizačního instrumentária a nadprůměrnou profesní dovedností zajistil jeho pacientům dokonalou diagnostiku a později i optimální výsledek katetizačních intervencí s minimálním rizikem komplikací. Zároveň byla indikace každé katetizační intervence zvažována

v kardiologicko-chirurgickém indikačním týmu tak, aby byla pro každého pacienta nalezena optimální cesta celoživotního managementu vrozené srdeční vady. Petr Tax zavedl do dětské kardiologické praxe v Československu a v České republice řadu intervencí: balonkovou valvuloplastiku stenózy plicnice (1986), angioplastiku koarktace aorty (1986), valvuloplastiku stenózy aorty (1987), katetizační uzávěr otevřené tepenné dučeje (1993), katetizační zprůchodnění atretické chlopně plicnice (1994), katetizační uzávěr defektu síňového septa (1998), katetizační uzávěr defektu komorového septa (2002), peroperační uzávěr defektu komorového septa katetizační technikou (2004), katetizační léčbu nativní koarktace aorty stent-graftem (2010). Jako jeden z prvních v ČR provedl perkutánní implantaci chlopně plicnice (2011).

Petr Tax byl téměř čtvrtstoletí vedoucím lékařem katetizační laboratoře Dětského kardiocentra. V té době výraznou měrou přispěl k reformě zdravotnictví vypracováním podkladů financování katetizačních výkonů u dětí pro zdravotní pojišťovny. Je členem České pediatrické společnosti ČLS JEP, členem České kardiologické společnosti, kde pracoval ve výborech pracovních skupin Dětská kardiologie (předsedou v letech 2000–2006), Intervennční kardiologie a Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti. Je rovněž členem Asociace evropských dětských kardiologů a její Pracovní skupiny intervenční kardiologie. Byl úspěšným zodpovědným řešitelem šesti výzkumných úkolů a spoluřešitelem dvanácti. Přednášel dětskou kardiologii na 2. lékařské fakultě UK a v rámci postgraduálního vzdělávání v dětské kardiologii. Přednesl přes 100 přednášek na domácích i zahraničních kongresech, a podílel se na více než 250 domácích a zahraničních publikacích.

Přes výrazné profesionální úspěchy si Petr Tax našel vždy dost času a sil pro svoji rodinu i své záliby. S manželkou Hankou, dětskou lékařkou, vychovali dceru a syna a v současnosti se těší z šesti vnoučat. Ve volných chvílích je Petr Tax entuziastickým motocyklovým jezdce a námořním jachtařem.

*Přejeme Ti, Petře, hodně zdraví, sil a úspěchů v dalších letech,
Jan Janoušek, Oleg Reich*

MUDr. Petr Tax z Dětského kardiocentra FN Motol slaví 70. výročí

Významné životní výročí primáře MUDr. Petra Taxe připomenuli profesor Jan Janoušek a docent Oleg Reich. Při čtení životní profesionální dráhy Petra Taxe si uvědomují, co všechno tento skromný a přitom tak úspěšný lékař od roku 1977 v dětské kardiologii dokázal. Pracoval ještě v době, kdy katetizační výkony u novorozenců, batolat a malých dětí byly pro diagnostiku nezbytné, v této oblasti se vypracoval ve špičkového invazivního kardiologa. Postupně pak navázal řadou prvenství i v oblasti intervenční a při jejich výčtu se lze s úctou a údivem poklonit, jako vedoucí katetiza-

cí v Dětském kardiocentru působil téměř 25 let. Osobní zkušenost s jeho klidnou a přitom velmi precizní rozvahou při řešení dětí se srdeční vadou byla pro mě vždy radostí z jeho profesionality. Dovoluji si proto osobně, ale především za výbor ČKS a nekonečnou řadu dětí, které poznaly doslova něžnost jeho rukou při katetrizacích, Petrovi popřát dobré zdraví a ještě mnoho úspěchů v krásné, náročné práci.

*Michael Aschermann,
za výbor České kardiologické společnosti*

Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.



Milý Mironeli, jak Ti říkáme v soukromí, před deseti lety jsme Ti psali, že patříš mezi ty šťastné, kteří se dožili určitého věku, a v Tvém případě to bylo tenkrát šesté a nyní sedmé decennium. A za těch deset let jsi ještě více dozrál jako to Tvé víno v Pouzdřanech. Stále mladistvý a pozitivně naladěný na vrcholu lékařských, vědeckých i pedagogických úspěchů. A tak dovol, abychom se opět trochu zastavili a nejen Ti popřáli touto cestou vše dobré, ale také Ti poděkovali za naše společné přátelství, kterého si oba nesmírně vážíme.

Něco málo z životopisu jubilanta. Narodil se 2. června 1952 a již v šesti letech se stal novinovou hvězdou, když v černé kronice bylo uvedeno, šestiletý M. S. si hrál se zápalkami a založil větší ohniček – to jsi naposled v životě kouřil cigarety. Tak to jen malá vzpomínka, ale pokračujme dále, na střední školu chodil v Blansku a byl zde velmi nadějným basketbalistou, maturoval v roce 1970 a nastoupil na lékařskou fakultu v Brně, kde medicína zvítězila nad sportem, to basketbal ustoupil studiu. Úspěšně promoval v roce 1976 na Lékařské fakultě MU (tehdy UJEP) a nastoupil na interní oddělení v Boskovicih, po roce přestoupil na I. interní kliniku FN Pekařská (nyní FN u sv. Anny) na místo odborného asistenta. Zde postupně prošel všechna oddělení, od všeobecných interních lůžek po koronární jednotku a kardiostimulaci. Po atestaci I. stupně z vnitřního lékařství v roce 1980 se začal zajímat o problematiku cévních mozkových příhod a hypertenze. V roce 1984 úspěšně složil atestaci II. stupně z vnitřního lékařství a plně se začal věnovat přípravě na doktorskou práci z oblasti poruch regulací po mozkových příhodách. Po její obhajobě v roce 1987 již byl uznávaným odborníkem v oblasti hypertenze. Avšak největšího pokroku dosáhl až po roce 1989, kdy založil na I. interní klinice hypertenzní poradnu pro pacienty s těžkou a komplikovanou hypertenzí, začal preklinický a klinický výzkum problematiky hypertenze. V roce 1998 obhájil habilitační práci

na téma dlouhodobého monitorování krevního tlaku. Co bychom zdůraznili nejvíce, protože to ovlivnilo další rozvoj I. interní kardiologické kliniky (v roce 1996 přejmenována), že prof. Souček byl zakladatelem a podílel se na vybavení „Laboratoře pro řízení krevního oběhu“, která byla v rámci ČR ojedinělá a dala podnět k budoucímu Mezinárodnímu centru klinického výzkumu (ICRC). Vychoval řadu úspěšných kardiologů se zaměřením na hypertenzi a krevní oběh, z nichž největších úspěchů dosáhl doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., který se zásluhou prof. Součka dostal na dlouhodobou stáž na Mayo Clinic do Rochesteru a po návratu inicioval vznik ICRC. A zásluha profesora Součka na vybudování tohoto centra je zcela zásadní. Přednášel na významných kongresech v oblasti hypertenze, je autorem stovek odborných článků, ale také nutno vyzdvihnout jeho všeobecné interní vzdělání, které ho předurčilo ke skoro 20letému přednostství II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny (2003–2022), k jmenování profesorem vnitřního lékařství (2008). Je prvním autorem významných knižních publikací: Klinická patofyziologie hypertenze (2000), Vnitřní lékařství pro stomatology (2005), ale hlavně nejobsáhlejší učebnice Vnitřní lékařství (Grada, 2011) a velmi potřebné a stručné učebnice Vnitřní lékařství v kostce (Grada, 2019), která bude jistě patřit mezi nejvíce používané publikace nejen pro studenty LF, ale také mladé lékaře. Dále je nutné zmínit dlouhodobé členství ve výborech České společnosti pro hypertenzi (ČSH) (od roku 2010 vědecký sekretář společnosti), České internistické společnosti ČLS JEP (ČIS) (od roku 2010 místopředseda společnosti), je také opakovaně předsedou organizačního výboru výročních sjezdů ČSH a ČIS. Založil tradici hypertenzních kongresů v Mikulově a internistických kongresů v Brně. Dostal ocenění od European Society of Hypertension (ESH), když se II. interní klinika stala „Hypertension Excellence Centre of the ESH“. Profesor Souček je vedoucím katedry vnitřního lékařství, jistě právem, protože pouze tato klinika LF MU se věnuje celé šíři interny, je garantem postgraduálního vzdělávání pro vnitřní lékařství a předsedou oborové rady vnitřního lékařství na LF MU. Také děti jdou ve šlépějích otce. Syn Filip (promoce na LF MU 2010) pracuje na I. interní klinice jako arytmolog a dcera Sandra (promoce na LF MU 2011) se věnuje praktické pediatrii.

Není toho málo, co jsi vykonal jak pro I., tak pro II. interní kliniku LF MU a FN u sv. Anny a dále pro ČSH a ČIS, a určitě ještě vykonáš. Dostal jsi řadu ocenění, mezi něž mimo jiné patří: čestné členství České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, čestné členství České kardiologické společnosti, byla Ti udělena prestižní Cena města Brna – v oboru lékařské vědy a farmacie. Co se týče výčtu účasti ve vědeckých radách a odborných společnostech, vydal by na celou stránku této laudace. Není problém si to najít na webových stránkách LF MED MUNI.

Je jisté pro brněnskou internu více než prospěšné, že přátelství mezi Tebou a námi je pevné a nerozlučitelné. A co ještě dodat při ohlédnutí za úspěšnou kariérou, jak medicínskou, zvláště interní a hypertenzní, tak pedago-



gickou i výzkumnou. Snad něco postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Nejen, že jsme spolu dlouhodobě ve výboru České společnosti pro hypertenzi, ale také jsme všichni byli v čele tří brněnských interních klinik, společně přednášíme, jezdíme na kongresy i dovolené. Prožili jsme spolu nezapomenutelné zážitky v Jižní Americe, Africe, Austrálii, Japonsku, Vietnamu či na Srí Lance. A mnoho let jsme se zde cítili jako doma, možná i proto, že jsme tam jezdili i s našimi partnery a dětmi. Tak Ti, milý příteli, přejeme hodně všeho dobrého, jak v práci, tak doma. Obojí musí jít ruku v ruce, aby Tvůj vinohrad stále dával tak výborná vína, abys měl radost ze své sbírky obrazů. A dále, aby se Ti dařilo a abys stále jako emeritní přednosta předával své zkušenosti medikům a mladým léka-

řům a aby naše odborná spolupráce a osobní přátelství byly nadále tak pevné jako dopsud. Věříme, že nám ještě dlouho budeš vyprávět nezapomenutelné historky, třeba jak jsi cvičil psa nebo pálil seno na zahradě, a řadu dalších humorných příhod.

Ad multos annos, a jak říká staré úsloví: „Strive to be happy and enjoy.“

Vše nejlepší Ti z celého srdce přejí Tví kamarádi, Jiří a Jindra

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

*I. interní kardiologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně*

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., slaví životní jubileum

Pan profesor Miroslav Souček se narodil 2. 6. 1952, Lékařskou fakultu J. E. Purkyně v Brně absolvoval v roce 1976 a po promoci pracoval jeden rok na interním oddělení v Nemocnici v Boskovicih. Další profesionální kariéru spojil s Fakultní nemocnicí u sv. Anny v Brně, kde od roku 1977 pracuje v různých pozicích do současné doby. V letech 2003–2022 na pozici přednosta II. interní kliniky LF Masarykovy univerzity. Složil atestaci z vnitřního lékařství I. a II. stupně, postupně také obhájil kandidaturu, habilitoval a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2008. Dlouhodobě se zabývá problematikou hypertenze, v roce 1990 založil hypertenzní poradnu pro pacienty s těžkou a komplikovanou hypertenzí, dále sleduje problematiku genetiky a sympatické aktivity u pacientů s esenciální hypertenzí, monitoraci krevního tlaku, srdeční selhání. Založil a podílel se na vybavení „laboratoře pro řízení krevního oběhu“ na I. interní kardiologické klinice, která je v rámci ČR ojedinělá.

Mnoho let se také podílel na úspěšné spolupráci na výzkumných projektech v oblasti hypertenze s Mayo Clinic, Rochester, USA. Je členem řady odborných společností, na prvním místě České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně – členem výboru je od roku 2009 dosud, nyní je místopředsedou výboru této vážené společnosti a také jejím čestným členem. Dále je čestným členem České kardiologické společnosti, členem Evropské kardiologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi – člen výboru (od roku 2002 dosud). Získal čestný titul Clinical Hypertension Specialist of the European Society of Hypertension.

Na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity působí mnoho let jako oblíbený pedagog, rád a velmi hezky přednáší jak na akcích domácích, tak v zahraničí. Publikoval 58 původních prací, z toho 50 v časopisech s IF, a 491 přehledových prací. Je autorem významných monografií: Klinická patofyziologie hypertenze, Vnitřní lékařství pro stomatology, Vnitřní lékařství a Vnitřní lékařství v kostce, tyto monografie byly hodnoceny opakovaně jako nejlepší publikace roku (2006, 2011) a získávaly ceny jak od České internistické společnosti, tak od vydavatelství Grada. V roce 2018 byla panu profesorovi udělena Cena města Brna – v oboru lékařské vědy a farmacie.

Kromě medicíny ho baví především sport. V mládí býval nadějným hráčem basketbalu (dorostenecká liga v Blansku a člen dorostenecké reprezentace Československa), nyní spíše sport již sleduje. Dalším koníčkem je pak zájem o umění, zejména malířství. Je sběratelem obrazů krajinné malby z období Mařákovy školy. Má rád ušlechtilé víno, a sám jej dokonce vyrábí. Vlastní vinný sklípek a rovněž vinice, miluje cestování, četbu a rád i dobře vaří.

Za výbor České kardiologické společnosti Ti, milý Mirku, přeji především, ať jsi zdravý, ať se Ti daří jak v profesionálním, tak v osobním životě, ať máme ještě dlouho možnost se s Tebou potkávat na akcích naší společnosti!

Srdečně,

Michael Aschermann



Jens Niehaus: Sonografie, praktická příručka

Z německého originálu *Praxishandbuch Sonografie*, 1. vydání, 2018.
Elsevier a Urban und Fischer, Mnichov, Spolková republika Německo,
ISBN 978-3-437-15001-2.

Přeložila MUDr. Radka Kudelová.

Praha, Grada Publishing a.s. 2020, 430 stran.

Vydání první, formát 238 × 170 mm, měkká vazba (brožovaná)
bez přebalu, lesklá, barevný výtisk.

ISBN: 978-80-271-2468-8.

Cena: 670 Kč.

Autorem této monografie je Dr. Med. Jens Niehaus, docent lékařské propedeutiky a klinické diagnostiky, vedoucí lékař oddělení gastroenterologie a všeobecné interní medicíny kliniky Asklepion v Hamburku. Škoda, že nebyl připojen medailon autora.

Sonografii se věnuje řadu let. Proto také drtivá většina sonogramů je z jeho pracoviště.

Odborný obsah tvoří 22 samostatných kapitol zařazených v tomto pořadí (v závorce počet stran): 1. Základy sonografie (28 s.), 2. Vodicí struktury (8 s.), 3. Sedm kroků k ideálnímu sonografickému obrazu (4 s.), 4. Žlučové cesty (26 s.), 5. Pankreas (20 s.), 6. Játra (76 s.), 7. Žlučník (25 s.), 8. Ledviny a nadledviny (70 s.), 9. Slezina (18 s.), 10. Zobrazení hypogastria u muže a u ženy (18 s.), 11. Žaludek (22 s.), 12. Tlusté a tenké střevo (30 s.), 13. Peritoneum (12 s.), 14. Kvíz: příčné zobrazení epigastria (2 s.), 15. Cévy (18 s.), 16. Lymfatické uzliny (12 s.), 17. M. psoas (6 s.), 18. Krk a štítná žláza (20 s.), 21. Sonografie a intervence (16 s.) a 22. Limity sonografie (18 s.). Dvousloupcový rejstřík (5,5 s.) knihu uzavírá. Informační údaje doplňují před odborným textem uvedený seznam zkratk (20 zkratk je skutečně minimum) a adresy zdrojů obrázků převzatých od jiných autorů nebo z jiných pracovišť (jen 7 obrázků).

Nejvýznamnější částí knihy je skutečně veliký počet sonogramů, napočítal jsem jich přibližně 650. Asi polovinu z nich tvoří sonogramy orgánů břišní dutiny (odráží autorovu specializaci). Reprodukované obrázky jsou reprezentativní, výborné kvality a vhodné velikosti. Některé jsou barevné, u některých byla tato kvalita docílena dobarvením (kolorováním) černobílého záznamu. Rozsahem postihují téměř všechny patologické změny, se kterými se lékař může v praxi setkat, včetně těch vzácnějších. V kon-

trastu s velikostí obrázků jejich popisy a komentáře jsou naopak velice „úsporné“. Velmi se mi líbily klinické a radiologické kazuistiky, které jsou vždy jak obohacením, tak narušením jednotvárnosti tištěného textu. Také zařazení scanů výpočetní tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR) byl šťastný nápad.

V kapitole 15 Cévy citelně chybí dopplerovské barevné mapování k odlišení arterií a žil a rychlosti toku krve. Kolorizace černobílých obrázků je nemůže plně nahradit.

Za redakční zpracování je potřeba nakladatelství Grada Publishing pochválit: kvalitní reprodukce obrázků, kvalitní papír (i když nikoliv křídový), bezchybný text.

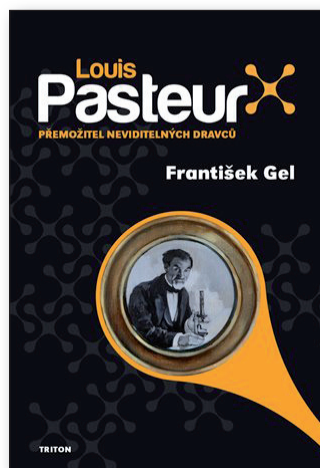
Co mi v knize chybělo?

Kupodivu nikoliv to, že do ní nebyla zařazena echokardiografie nebo transkraniální dopplerovské vyšetřování mozkových cév, ani že nebylo plošně používáno barevné mapování (a tím vaskularizace orgánů), ale to, že kniha nemá seznam použité literatury, z níž autor čerpal. Víím, že pro některé čtenáře to ale bude jen málo podstatná „formalita“.

Komu monografii doporučit?

Z knihy budou mít největší užitek lékaři všech specializací, kteří začínají se sonografií. Ale i ti zkušenější a zkušenější se poučí. Rozhodně by ale neměla chybět v knihovně gastroenterologů a radiologů-sonografistů.

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,
III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: petrjanv@email.cz



František Gel: Louis Pasteur, přemožitel neviditelných dravců

Praha: Stanislav Juhaňák – Triton, 2021, 386 stran.

Vydání opakované, formát 165 × 220 mm, tuhá vazba, černobílý výtisk.

ISBN: 978-80-7553-887-1.

Cena: 399 Kč.

Jen málokterému vědci se podaří, aby jeho objevy základním způsobem změnil/y dosavadní a mnohdy dlouhý čas tradované názory. Pasteurovi se to podařilo. Náleží k vědecky nesmrtelným, právem se po něm jmenují ústavy, medaile, náměstí, ulice po celé Evropě. Jen namátkou: Pasteurův ústav v Paříži, Pasteurův ústav v Lille, Pasteurova ulice v Oděse, v Košicích ve Slovenské republice nese univerzitní nemocnice jeho jméno. Dokonce ve Vietnamu ve městě Danang je Pasteurova ulice.

Autor této monografie František Gel nebyl lékař ani zdravotník. Byl spisovatelem, novinářem, učitelem i překladatelem. Připomeňme si, že dnes již ikonický román E. M. Remarquea *Na západní frontě klid* a některé romány M. Twaina také patří k jeho překladům. Přednášel a na Institutu osvěty a novinářství Univerzity Karlovy připravoval pořady o významných osobnostech.

Uplynulo sto let (jedno století!) od okamžiku, co Dr. Luis Pasteur při pátrání, proč dochází k úhynu bourců morušových, objevil, že některé choroby jsou vyvolávány mikroorganismy. Pak následovaly objevy jeho i jeho žáků, prokázali původce sněti slezinné, moru, záškrtu a dalších infekčních chorob. Jen marně se snažil prokázat infekční původ vztekliny. Trvalo to téměř 70 let od jeho smrti, kdy tohoto optickým mikroskopem neprokazatelného „dravce“ objevil elektronový mikroskop. Ale účinnou léčbu těchto nemocných navrhl opět Pasteur.

Život a dílo Luise Pasteura má jednu zásadní výjimku: dostalo se mu velkolepého uznání téměř celého kulturního světa ještě za jeho života. Řady čestných

doktorátů, desítek medailí a diplomů. Vědecké společnosti si považovaly za čest, když mu mohly udělit čestné členství.

Málo se ví, že Pasteur navštívil v roce 1852 také Prahu, bydlel v hotelu Atlantic. V Arbois postavili Pasteurovi pomník (povšiml jsem si nápadné podoby s pomníkem Jana Evangelisty Purkyně na Karlově náměstí, ten byl ovšem postaven daleko později).

Text knihy je rozdělen do těchto oddílů: 1. Louis Pasteur, jeho život a dílo (30 s.), 2. První nesmrtelnost (17 s.), 3. Druhá nesmrtelnost (23 s.), 4. Třetí nesmrtelnost (20 s.), 5. Čtvrtá nesmrtelnost (55 s.), 6. Louis Pasteur věčný (137 s.) a 7. Poslední léta (12 s.). Bohužel, kniha nemá ani obsah, ani rejstřík. Černobílé a barevné obrázky jsou vloženy mezi stránky 208–209. Jejich kvalita odpovídá době jejich zhotovení.

Co napsat závěrem?

Kniha je určena široké laické veřejnosti. Přináší řadu velmi zajímavých informací, určitě se čtenář poučí. Já jsem se dozvěděl řadu zajímavých informací o jednom z velikánů medicíny. Až opět budu užívat některé antibiotikum, abych zabil „neviditelného dravce“, vděčně si na profesora Dr. Luise Pasteura vzpomenu.

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.,
III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
e-mail: petrjanv@email.cz

